

UNIVERSITÉ DE LYON  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 149

Travail du Laboratoire de Pharmacie

**SUR L'HALOGÉNATION DES TOLUIDINES**  
ET DE LA  
**MÉTAXYLIDINE ASYMÉTRIQUE**

Application de la Méthode de A. LEULIER

**THÈSE**  
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON  
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

*Le 9 Avril 1930*

PAR

**Germain ARNOUX**

Ancien Interne des Hôpitaux de Grenoble  
Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon  
Diplômé de Bactériologie de la Faculté

*Né à Vit, le 4 Novembre 1905*



LYON ET VILLEURBANNE  
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1930



# SUR L'HALOGÉNATION DES TOLUIDINES

ET DE LA

## MÉTAXYLIDINE ASYMÉTRIQUE

---

Application de la Méthode de A. LEULIER

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 149

Travail du Laboratoire de Pharmacie

# SUR L'HALOGÉNATION DES TOLUIDINES ET DE LA MÉTAXYLIDINE ASYMÉTRIQUE

Application de la Méthode de A. LEULIER

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

*Le 9 Avril 1930*

PAR

**Germain ARNOUX**

Ancien Interne des Hôpitaux de Grenoble  
Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon  
Diplômé de Bactériologie de la Faculté

*Né à Vit, le 4 Novembre 1905*



LYON ET VILLEURBANNE  
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1930

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ



Doyen honoraire ..... M. L. HUGOUNENQ  
Doyen ..... M. J. LEPINE.  
Assesseur ..... M. ROLLET.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS

## PROFESSEURS

|                                                      |                 |
|------------------------------------------------------|-----------------|
| Cliniques médicales .....                            | MM. PIC.        |
| Cliniques chirurgicales .....                        | PAVIOT.         |
| Clinique obstétricale et Accouchements.....          | TIXIER.         |
| Clinique ophtalmologique .....                       | BERARD.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..... | VORON.          |
| Clinique neurologique et psychiatrique.....          | ROLLET.         |
| Clinique des maladies des enfants.....               | NICOLAS.        |
| Clinique des maladies des femmes.....                | LEPINE (J.).    |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....              | MOURIQUAND.     |
| Clinique des maladies des voies urinaires.....       | VILLARD.        |
| Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....  | COLLET.         |
| Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie... | ROCHET.         |
| Chimie biologique et médicale.....                   | NOVE-JOSSERAND  |
| Chimie organique et Toxicologie.....                 | CLUZET.         |
| Matière médicale et Botanique.....                   | HUGOUNENQ.      |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....    | MOREL.          |
| Anatomie .....                                       | BRETIN.         |
| Histologie .....                                     | GUIART.         |
| Physiologie .....                                    | LATARJET.       |
| Pathologie interne .....                             | POLICARD.       |
| Pathologie et Thérapeutiques générales.....          | DOYON.          |
| Anatomie pathologique .....                          | FROMENT.        |
| Chirurgie opératoire .....                           | CADE.           |
| Médecine expérimentale et comparée et bactériologie. | FAVRE.          |
| Médecine légale .....                                | PATEL.          |
| Hygiène .....                                        | ARLOING (F.).   |
| Thérapeutique .....                                  | ETIENNE MARTIN. |
| Pharmacie .....                                      | COURMONT (P.).  |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....        | SAVY.           |
|                                                      | LEULIER         |
|                                                      | PIERY.          |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                                              |             |
|----------------------------------------------|-------------|
| Chargé d'un cours de Pathologie externe..... | MM. VALLAS. |
| — — — Propédeutique de gynécologie .....     | CONDAMIN.   |
| — — — Chimie minérale .....                  | BARRAL.     |
| — — — Urologie .....                         | GAYET.      |

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

|                                                     |                      |
|-----------------------------------------------------|----------------------|
| Anatomie topographique .....                        | MM. THIÉVENOT (Léon) |
| Puériculture et hygiène de la première enfance..... | RHENTER.             |
| Chirurgie expérimentale .....                       | TAVERNIER.           |
| Applications du radium.....                         | NOGIER.              |
| Stomatologie .....                                  | TELLIER.             |

## AGRÉGÉS

|                |                   |             |                  |
|----------------|-------------------|-------------|------------------|
| MM.            | MM.               | MM.         | MM.              |
| GARIN.         | MAZEL.            | CHEVALLIER. | MARTIN (Joseph). |
| TRILLAT.       | SANTY.            | DUMAS.      | ROCHET (Ph.).    |
| SARVONAT       | DUNET.            | DUFOURT.    | WERTHEIMER.      |
| FLORENCE (G.). | CHALIER (André)   | DEVIC.      | GATE.            |
| ROCHAIX.       | CHALIER (Joseph). | GABRIELLE.  | BERNHEIM.        |
| RHENTER.       | NOEL.             | MANCEAU.    | DECHAUME.        |
|                |                   |             | POLLOSSON.       |

M. BAYLE, Secrétaire

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. A. LEULIER, Président — M. A. MOREL, Assesseur.  
MM. P. BRETIN et M. FAVRE, Professeurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER,  
*Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MES Juges :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL,  
*Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BRETIN,  
*Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. FAVRE,  
*Médecin des Hôpitaux,*  
*Chevalier de la Légion d'honneur.*

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE ET DES HÔPITAUX DE LYON.

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE  
ET DES HÔPITAUX DE GRENOBLE.

Hommage respectueux et reconnaissant.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

## INTRODUCTION

---

M. le Professeur LEULIER, en 1923 [28], étudiant la mise en liberté de l'halogène d'un hydracide par l'eau oxygénée, détermina le mécanisme exact de la réaction et en fit une nouvelle méthode d'halogénéation de certains composés organiques. Cette réaction avait déjà été aperçue en 1860 par LENSEN, mais ce dernier ne l'avait étudiée que du point de vue qualitatif et n'avait pas vu son application. Dès 1923, M. le Professeur LEULIER disait :

« L'eau oxygénée est capable de décomposer non seulement l'acide iodhydrique, mais aussi l'acide chlorhydrique et l'acide bromhydrique et cela avec des dégagements de chaleur variables suivant la concentration, et pour une même concentration suivant la nature de l'hydracide.

« La réaction est totale quelle que soit la concentration pour le premier des acides cités. Pour les deux derniers, la dilution intervient en abaissant très rapidement le taux des halogènes libérés.

« Il est possible de chlorer ou de bromer certains composés organiques cycliques ou hétérocycliques par le mélange de l'hydracide en solution aqueuse et de l'eau oxygénée. »

Les travaux ultérieurs du même auteur, soit seul, soit en collaboration avec ses élèves, n'ont fait que corroborer ces résultats, et confirmer la portée générale de cette méthode d'halogénéation en ce qui concerne les amines aromatiques et les phénols. Le grand avantage de la technique est la possibilité d'obtenir un dégagement d'halogène rapide ou lent suivant la concentration du mélange et d'obtenir ainsi, par réaction sur les composés organiques, des produits plus ou moins substitués. Pour la chloruration toutefois, il est nécessaire de diluer peu l'acide chlorhydrique car, comme l'a montré M. le Professeur LEULIER, la dilution diminue très fortement la proportion de Cl libéré. En outre, c'est une méthode simple exigeant peu de surveillance.

En 1923, M. le Professeur LEULIER [28] obtient par cette méthode les dérivés chlorés et bromés de la phloroglucine, des nitranilines ortho et para, de la paranitrodiméthylaniline, de l'acétanilide et de l'antipyrine. Il s'occupe, en outre, des alcaloïdes avec lesquels il obtient soit des corps bien définis, soit des corps plus complexes, dont MM. MOREL, LEULIER et DENOYEL déterminèrent plus tard la constitution.

En 1924 [28], le même auteur signale l'obtention de nouveaux dérivés chlorés de l'acétanilide, de la phénacétine, des nitranilines, chlorés et bromés de l'acétyl et de la nitrotoluidine, dérivés chlorés de l'isatine et des dérivés bromés de nitrophénol et d'acétyl-naphtylamine.

En 1927, LEULIER et PINET [28] obtiennent des dérivés chlorés et bromés bihalogénés des acides oxybenzoïques; alors qu'à partir des acides ortho et para, ils peuvent obtenir des dérivés mono et bihalogénés, avec l'acide

métaoxybenzoïque ils obtinrent le dérivé tribromé. La toxicité de ces corps était augmentée par la présence de l'halogène.

La même année, LEULIER et DINET [28] préparent des dérivés trihalogénés du phénol, le bromo  $\beta$ -naphtol et deux bromo-naphtylamines. Ils obtiennent des dérivés bromés de l'anesthésine et du scuroforme ; ils signalent que ces corps ne semblent avoir rien perdu de leurs propriétés anesthésiques et que la toxicité ne paraît pas augmentée par la molécule brome. Ils préparent également un dérivé monobromé de l'acide para-aminobenzoïque.

MM. MOREL, LEULIER et DENOYEL, dans la thèse de ce dernier [13], reprennent l'étude des halogénés des alcaloïdes obtenus en 1923 par M. le Professeur LEULIER. Ils signalent l'obtention de deux bromés de morphine et de deux bromés d'héroïne obtenus cristallisés ; amorphes un troisième bromé de morphine, un bromé de cocaïne, d'atropine et de spartéine. Ils font remarquer que les bromés de morphine ont été obtenus exempts d'oxydimorphine ; que le bromé de novocaïne est dix fois plus anesthésique que la novocaïne, mais aussi dix fois plus toxique.

La même année, LEULIER et DREYFUSS [28] décrivent deux dérivés bromés de l'acide aminophénylarsinique, un dérivé bromé de l'acide oxynitrophénylarsinique, à partir duquel ils tentèrent sans résultat la synthèse d'un arsénobenzène, un dérivé monobromé de l'acide nitrophénylarsinique. Ils échouèrent dans l'halogénéation de l'acide oxyaminophénylarsinique, de l'acide oxanilarsinique et du stovarsol.

Sur les conseils de M. le Professeur LEULIER, nous

avons tenté d'appliquer sa méthode aux trois toluidines isomères, ortho, méta et para, et de la métaxylidine asymétrique que nous avons, au préalable, séparée des autres métaxylidines à l'état d'acétate. Ces corps ont été soumis à l'halogénéation après blocage du groupement aminé par transformation en amide.

Nous avons obtenu à partir de :

Orthotoluidine :

Deux monobromés de l'amide acétique ;

Un monochloré de l'amide acétique ;

Un monobromé de l'amide benzoïque.

Métatoluidine :

Deux dibromés de l'amide acétique ;

Un monobromé de l'amide benzoïque ;

Un dibromé de l'amide benzoïque.

Paratoluidine :

Un monobromé de l'amide acétique ;

Un monobromé de l'amide benzoïque.

Métaxylidine :

Un monobromé de l'amide acétique.

Nous divisons notre étude en plusieurs parties :

En préliminaires, nous donnons un aperçu sur les réactifs utilisés, la réaction et les matières premières.

La première partie est réservée à l'étude de la préparation et de la purification de nos composés.

Dans le deuxième chapitre, nous traitons du procédé d'identification de ces dérivés : point de fusion, dosage du Br, dosage de l'N.

L'halogénéation des toluidines fait l'objet du troisième chapitre :

Acétylation et benzoïlation des toluidines isomères.

Halogénéation de l'o-toluidine acétylée et benzoylée et étude des dérivés obtenus à partir de cet isomère.

Halogénéation de la m-toluidine acétylée et benzoylée et étude des corps obtenus avec la méta.

Halogénéation de la para-toluidine acétylée et benzoylée et études des dérivés qu'elle nous a donnés.

Le quatrième chapitre traite de la métaxylydine asymétrique :

Sa séparation de la métaxylydine du commerce.

Son acétylation.

Son halogénéation et l'étude du composé obtenu.

Dans la dernière partie nous étudions le coefficient de solubilité dans l'eau des dérivés halogénés préparés, et nous donnons la liste des composés obtenus jusqu'à ce jour par cette méthode.

Le peu de solubilité dans les solvants neutres : eau, éther, huile, de ces corps, ne nous a pas permis de faire l'essai de leur toxicité.

Avant de clore cet exposé et entrer dans le vif de notre sujet, il est un devoir bien agréable à remplir. M. le Professeur LEULIER nous a accueilli dans son laboratoire, il nous a donné et a guidé notre travail, nous lui devons ce jour. Sa bienveillance et son activité sont pour nous un exemple. Qu'il accepte aujourd'hui nos remercie-

ments et notre respectueuse reconnaissance. L'accueil qui nous a été fait au Laboratoire de Desgenettes, l'amabilité exquise des aides-chimistes, l'atmosphère de sympathie qui y régnait, resteront pour nous un très agréable souvenir.

---

## PRÉLIMINAIRES

---

### I. — RÉACTIFS UTILISÉS.

#### Hydracides.

*Acide chlorhydrique.* — Nous avons utilisé l'acide chlorhydrique officinal.

Un centimètre cube de cet acide libère 0 gr. 29 de Cl.

*Acide bromhydrique.* — L'acide bromhydrique utilisé était une solution contenant 90 % d'HBr.

Un centimètre cube de cet acide libère 1 gr. 11 de Br.

#### Eau oxygénée.

Nous nous sommes servi du perhydrol, eau oxygénée à 100 volumes, contenant 30 % en poids de bioxyde d'hydrogène. Nous avons préféré employer cette eau oxygénée, parce qu'elle est plus stable que le soluté officinal, et que, d'autre part, elle permet, suivant sa dilution, de régler la vitesse et l'intensité de la réaction.

Un centimètre cube de perhydrol libère 1 gr. 41 de Br et 0 gr. 61 de Cl.

### II. — RÉACTION.

La réaction la plus importante qui se produit est traduite par l'équation :



A côté de cette réaction, il se produit des réactions

secondaires. BILLMANN et RIMBERT [4] ont signalé que la réaction réversible



pouvait se produire avec formation d'acide hypobromeux qui sert également à l'halogénéation.

La réaction est intégrale et sa rapidité semble en fonction de la température et de la dilution. Avec l'acide iodhydrique, elle est presque immédiate et ne permet pas d'utiliser cet acide comme agent d'ioduration. Avec l'acide chlorhydrique et l'acide bromhydrique, la réaction est plus lente ; le Cl et le Br se fixent sur le corps à halogéner au fur et à mesure de leur dégagement. Lorsque ces halogènes apparaissent dans l'atmosphère du récipient dans lequel se fait la réaction, cette dernière peut être, en principe, considérée comme terminée, ou comme négative lorsque l'halogène se dégage immédiatement, ou enfin comme trop rapide pour donner des résultats satisfaisants. Il faut, dans ce dernier cas, augmenter la dilution du milieu réactionnel.

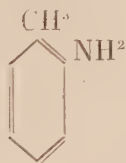
### MATIERES PREMIERES.

La réaction ne s'applique pas directement aux amines, car les phénomènes d'oxydation paraissent prépondérants et nuisent à la bonne marche de l'halogénéation. C'est pourquoi nous avons opéré sur les dérivés acétylés ou-benzoylés. Toutefois, comme nous avons nous-mêmes préparé ces dérivés acétylés ou benzoylés à partir des amines, nous donnons succinctement les principaux caractères physiques de ces dernières, que nous avons comparés aux données antérieures.

A. — Toluidines.

Nous avons étudié les trois amines isomères : ortho, méta et para-toluidines.

1° *Orthotoluidine*. — Elle admet comme synonyme : pseudotoluidine ?, orthamidotoluène, orthocrésylamine.



Découverte en 1868, dans la toluidine de CROUPIER par ROSENTHEL qui sépara de cette toluidine deux substances isomériques ; l'une solide, connue depuis longtemps, l'autre liquide qu'il appela pseudotoluidine. C'était l'orthotoluidine, tandis que la base solide était la paratoluidine.

C'est un liquide incolore, de consistance huileuse, très réfringent, à odeur d'aniline. Ne se solidifie pas à  $-20^\circ$ , bout à  $198^\circ$  (sous 744 mm. de pression),  $201^\circ$  (température corrigée). D'après BEILSTEIN et KULBERG, point d'ébullition  $197^\circ$  et densité 1,003 à  $20^\circ 2$ . Elle est miscible en toutes proportions avec l'alcool, l'éther et les hydrocarbures liquides. 100 parties d'eau en dissolvent 1 p. 6 à  $28^\circ$ , et 1 p. 7 à  $45^\circ$ .

2° *Métatoluidine*. — Encore appelée : métamidotoluène, métacrésylamine ; de formule



BEILSTEIN et KULBERG la découvrirent en 1870. Suivant WURTZ, elle se présente sous forme d'une huile incolore, bouillant à 197°. Sa densité est de 0.988 à 25°. Elle ne se solidifie pas encore à —13°. Presque insoluble dans l'eau froide, elle se mélange en toutes proportions à l'alcool et à l'éther. D'après KAHLBAUM, elle bout à 203°3 sous 760 mm. La densité est de 0,98912 à 20°.

3° *Paratoluidine* ou paramidotoluène ou paracrésylamine :



Elle a été découverte en 1845, par MUSPRATT et HOFFMANN, en réduisant le nitrotoluène de DEVILLE. La paratoluidine cristallise dans l'alcool faible, en larges feuillets, incolores, ressemblant à la naphtaline. L'éther la dépose, par évaporation lente, en cristaux volumineux. Son odeur se rapproche de celle de l'aniline ; sa saveur est brûlante. Sa densité est voisine de 1. Elle fond à 45° et bout à 200° (BEILSTEIN et KULBERG). Elle distille facilement avec la vapeur d'eau et possède une tension de vapeur assez grande, même à la température ordinaire. Une baguette humectée d'acide chlorhydrique s'entoure de nuages blancs si on la tient suspendue, au-dessus de cristaux de paratoluidine. A l'air, elle se colore en jaune puis en brun. Elle se dissout facilement dans l'alcool fort, l'éther, l'acétone, les huiles grasses et les essences :

285 p. d'eau à 11°5 en dissolvent une partie. L'éther l'enlève à sa solution aqueuse.

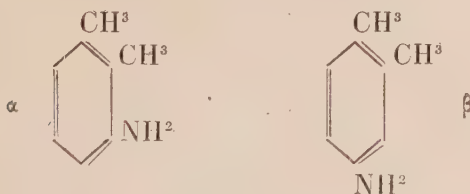
Celle dont nous sommes parti, fondait à 45°.

### B. — Xilidines.

Les xilidines forment un groupe de corps répondant encore aux noms de : amidoxyènes, amidométhylbenzines, xénylamines ? Leur formule générale est  $C^6H^3(CH^3)^2NH^2$ , leur masse moléculaire 121.

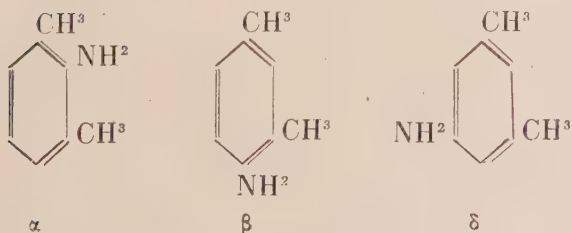
Les six mono-amines correspondant aux xylènes, que fait prévoir la stéréochimie, sont connues ; deux correspondent à l'orthoxyène ; trois au métaxyène, une au paraxyène.

#### *Mono-amines de l'orthoxyène.*



Orthoxylidines.

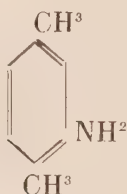
#### *Mono-amines du métaxyène.*



Métaxylidines.

La  $\beta$ -métaxylidine est la métaxylidine asymétrique des auteurs allemands.

*Mono-amine du paroxylène.*



Notre étude a porté sur la métaxylidine asymétrique. Cette métaxylidine a été découverte par CAHOURS. HOFFMANN [24] décrit un procédé pour la retirer des queues d'alinine. Il la fait passer à l'état d'acétoxylide, par ébullition de quelques heures avec de l'acide acétique glacial, et il la fait cristalliser plusieurs fois dans l'eau bouillante, jusqu'à ce que le point de fusion de l'acétoxylide se stabilise vers 127°-128°. Il la saponifie en chauffant pendant quelques heures l'acétoxylide avec de l'acide chlorhydrique concentré. Par refroidissement, on obtient des cristaux de chlorhydrate métaxylidine. Ce chlorhydrate décomposé par la potasse donne la base.

La métaxylidine ainsi obtenue est un liquide incolore, brunissant rapidement à l'air, dont le point d'ébullition est de 212° (pris à un thermomètre indiquant 186° pour les vapeurs d'aniline et 218° pour les vapeurs de naphthaline), de densité 0,9184 à 25°.

---

## CHAPITRE PREMIER

---

### PRÉPARATION GÉNÉRALE DES COMPOSÉS

---

Nous jugeons utile de traiter, d'une façon générale, le mode de préparation des composés halogénés obtenus, car le mode opératoire varie peu pour chacun. Lorsque, dans la marche de l'opération, nous avons noté une particularité, nous la signalons au moment de l'étude du composé obtenu. Nous évitons ainsi de nombreuses redites.

La réaction de LEULIER s'applique aussi bien aux corps insolubles, qu'aux corps solubles dans le milieu réactionnel. Pour ceux-là, il est toutefois nécessaire d'agiter de temps en temps pour assurer l'homogénéité du milieu. Nous nous sommes presque toujours trouvé en présence de corps insolubles.

Nous avons ajouté une quantité d'hydracide toujours supérieure à la quantité nécessaire ; en faible excès pour l'acide bromhydrique, en plus grand excès pour l'acide chlorhydrique. Quant au perhydrol, ou à sa dilution, nous l'avons fait agir en proportion calculée, très légèrement supérieure à la quantité nécessaire, pour dégager la dose d'halogène théorique, pour obtenir un

dérivé mono ou dihalogéné ; ceci pour nous mettre à l'abri des réactions d'oxydation qui pouvaient avoir lieu.

### Technique générale.

Pour préparer un dérivé chloré, la méthode consiste à délayer la matière première dans une quantité d'eau distillée connue. Le perhydrol est ajouté ensuite et on fait des affusions d'acide chlorhydrique en agitant bien. Le perhydrol était ajouté avant l'acide chlorhydrique pour éviter que ce dernier, en gros excès, ne transforme l'acétyl ou le benzoyl en chlorhydrate d'amine, ce qui nous est arrivé.

Pour les dérivés bromés, l'acide bromhydrique était ajouté en produit délayé dans de l'eau et nous faisons des affusions d'eau oxygénée à 100 volumes. Lorsque le produit à bromer était un dérivé benzoylé, la quantité d'acide bromhydrique à faire agir était en excès de 1 centimètre cube à 1 cc. 5 pour 5 grammes de matière. Si l'on opère avec un excès de 0 cc. 1 ou de 0 cc. 2, suffisant pour les acétylés, avec les benzoylés nous retombons sur la matière première ; la bromuration n'a pas eu lieu.

Lorsque tous les réactifs sont en présence, et lorsque la réaction s'effectue, on note une élévation de température, au bout de quelques minutes le tout se solidifie, on remarque alors un dégagement de l'halogène dans l'atmosphère du flacon. La réaction peut être considérée comme terminée. D'autres fois, il se développe une masse cristalline au milieu d'un liquide qui devient de plus en plus limpide. Ces deux cas sont les plus généraux pour les dérivés bromés des acétyls, tandis que pour les chlo-

rés, il se développe des cristaux qui ne s'agglutinent que rarement. Les dérivés halogénés des benzoyls ne se prennent pas en masse, mais le produit se colore en jaune, puis se fonce de plus en plus jusqu'à l'orangé, en même temps l'excès de Br se dégage.

Nous avons observé quelquefois que, le dégagement de l'halogène est immédiat, celui-ci ne se fixe pas et le corps à halogéner se retrouve intact en fin de la réaction. D'autres fois, et en particulier pour la préparation des dérivés chlorés de l'acétylmétatoluidine, l'halogénéation se produit simultanément avec une oxydation ; le mélange prend des teintes variées et finalement on ne constate qu'un goudron rougeâtre agglomérant quelques cristaux. Ces faits ont déjà été signalés par DINET [14].

Lorsque le corps se prend en masse et que l'halogène se dégage, le milieu revient à la température ordinaire. On peut alors considérer la réaction comme terminée, néanmoins, pour plus de sûreté, nous avons laissé réagir pendant douze heures pour la bromuration, et vingt-quatre heures pour la chloruration.

Au bout de ce temps, le produit de la réaction est recueilli sur un filtre de BÜCHNER et lavé à l'eau distillée, jusqu'à ce que les eaux de lavage soient neutres au tournesol, ou que, acidulées par de l'acide azotique, elles ne précipitent plus par addition d'une solution d'azotate d'argent.

Le produit ainsi obtenu était séché. A cet effet, nous prenions le point de fusion approximatif de ce corps et s'il fondait à une température nettement supérieure à 100°, le corps était desséché à l'étuve à 100°, pendant deux heures. Dans le cas contraire, il était séché par une

exposition de quarante-huit heures au vide sulfurique.

Le produit sec était pesé, et on évaluait le rendement brut. De premier jet, nous avons quelquefois obtenu des corps purs, mais le plus souvent nous avons dû recourir à la purification.

#### **Purification.**

Le moyen employé le plus généralement consistait à reprendre le produit brut, par un grand excès d'eau distillée bouillante ; par refroidissement nous avons obtenu de beaux cristaux, fondant au point de fusion signalé par les auteurs. Ce moyen simple n'a pas pu être utilisé pour les bromés de métatoluidine qui fondaient dans l'eau bouillante et prenaient l'aspect d'une huile brune insoluble. Nous avons tourné la difficulté en dissolvant le produit dans un de ses meilleurs solvants, alcool ou acétone, et nous l'avons précipité par addition d'eau distillée. Ce procédé de purification est beaucoup plus long que le précédent et a l'inconvénient de ne pas donner des produits cristallisés.

Enfin quelques-uns des composés obtenus ne sont tributaires d'aucune de ces méthodes de purification et demandent une technique spéciale que nous relaterons lors de leur étude particulière.

La purification, quelle qu'elle soit, a l'inconvénient d'abaisser le rendement.

#### **Nota.**

Nous ne terminerons pas cette vue générale de préparation sans donner les raisons qui, à notre avis, furent les causes de notre échec dans l'obtention de la plupart des dérivés chlorés.

Pour préparer un dérivé chloré, il faut comme l'a montré M. le Professeur LEULIER, un assez grand excès d'acide chlorhydrique et que, d'autre part, la dilution du milieu ne soit pas trop grande : la dilution diminuant la proportion de Cl libéré. Or, nous nous sommes trouvé devant ce dilemme, ou opérer sur une faible dilution avec un faible excès d'acide chlorhydrique, ou avec un excès d'acide chlorhydrique sur une grande dilution, ceci sous peine de transformer l'acétyl ou le benzoyl en chlorhydrate d'amine et de déterminer par là des réactions d'oxydation.

Dans le premier cas, le faible excès d'hydracide ne permet pas l'halogénéation, dans le second la quantité d'halogène libéré est trop faible à cause de la dilution (la quantité d'halogène libéré est inversement proportionnelle à la dilution) pour donner un résultat. Aussi la plupart de nos essais de chloruration nous ont conduit, soit à des produits résineux, dérivant des phénomènes d'oxydation, soit à la matière première mise en jeu. Peut-être y a-t-il un moyen terme entre la dilution et la quantité d'acide chlorhydrique mise en réaction, mais nous ne l'avons pas trouvé. S'il existe, les rendements obtenus seront probablement faibles et partant sans intérêt.

---



## CHAPITRE II

---

### IDENTIFICATION DES COMPOSÉS OBTENUS

---

La plupart des corps que nous avons préparés avaient déjà été obtenus et étudiés par d'autres auteurs qui en avaient donné les principales constantes physiques. Nous nous sommes donc borné à identifier nos produits avec ces corps connus. Dans ce but nous nous sommes servi :

Du point de fusion,  
Du dosage de l'halogène,  
Du dosage de l'azote.

Pour quelques-uns, la littérature ne nous a pas fourni de renseignements. Nous avons alors saponifié ces composés pour avoir l'amine bromée correspondante, qui toutes étaient connues dans le cas particulier qui nous occupe.

#### **Point de fusion.**

Pour pouvoir comparer ces constantes, nous avons toujours fait emploi du bloc de MAQUENNE. Le point de fusion a été déterminé par chauffage progressif, sur les corps préalablement desséchés, soit au vide sulfurique, soit à l'étuve.

Nous croyons utile de faire remarquer qu'il nous est arrivé de trouver pour un même corps des points de fusion différents suivant les auteurs. C'est ainsi que ALT [1] donne  $110^{\circ}$  comme point de fusion de l'acétyl-o-toluidine, tandis que BEILSTEIN indique  $107^{\circ}$ . Personnellement, nous avons trouvé  $107^{\circ}$ - $108^{\circ}$ . La 2-6 dibromo-m-toluidine fondrait d'après NEVILE et WINTHER à  $34^{\circ}$ - $35^{\circ}$ , alors que OLIVIER [ ] a obtenu ce même produit avec un point de fusion de  $117^{\circ}$ . Il pense, pour expliquer ce grand écart, que le corps obtenu par NEVILE et WINTHER n'est autre qu'un entectique des deux métatoluidines débromées 2-6 et 4-6. Le même fait se reproduit pour les xylidènes. L'acétyl-métaxylidine asymétrique admettrait comme point de fusion  $120^{\circ}$  d'après NÖLTING et FOREL [37],  $127^{\circ}$ - $128^{\circ}$  d'après WILLEGERODT et SCHIEMERER [51].

En présence de cette diversité, nous nous sommes cru autorisé, lorsque les dosages de brome et d'azote avaient prouvé être en présence d'un corps pur, pouvoir identifier un de nos composés avec un dérivé déjà connu, même si notre point de fusion était différent de quelques degrés de celui ou de ceux donnés par la littérature

#### Dosage de l'halogène.

Les méthodes de dosage de l'halogène, dans les composés halogénés sont nombreuses. Parmi les méthodes les plus en vue, nous signalerons la méthode de CHABLAY [9], qui est une application des métaux ammoniums à ce dosage. La méthode de LIEBIG qui est longue et exige un grand volume de solution finale.

Nous nous sommes servi de la méthode de BAUBIGNY et CHAVANNE [2], déjà employée par MM. MOREL et DE-

NOYEL [13], et MM. LEULIER et DREYFUSS. Nous l'avons utilisée avec la modification signalée par MEYER [30] pour l'usage de l'appareil.

Le principe de la méthode repose sur l'oxydation de la matière organique par le mélange sulfochromique. On emploie une solution oxydante, faite dans les proportions de 7 grammes, de bichromaté de potassium dissous dans 40 centimètres cubes d'acide sulfurique de densité 1,84 ; ceci pour 0 gr. 20 environ de substance à analyser.

A 120°-130°, l'halogène est mis en liberté, il est absorbé par une solution alcaline, faite à parties égales de solution de soude à 15 % et d'une solution saturée de sulfite de soude. Cette solution renferme environ 120 gr. de sulfite de soude pour 500 d'eau distillée ; ce dernier présentant un maximum de solubilité à 33°, 1 partie dans 4 d'eau distillée [28].

L'opération demande de 1 heure à 1 h. 30 ; sa durée est variable avec la prise d'essai et le composé halogéné considéré, elle est proportionnelle à la quantité d'halogène à doser. Au commencement de l'opération on chauffe au bain de paraffine, jusque vers 120°-130°. Vers la fin de l'opération on accélère un peu le chauffage et l'on monte à 150°-170°.

Le sel halogéné formé est dosé, dans la liqueur alcaline, additionnée des eaux de lavages des barboteurs, par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD. A cet effet, elles sont additionnées de 20 centimètres cubes de solution décimale d'azotate d'argent et de 15 centimètres cubes d'acide azotique officinal. DREYFUSS [15] indique 10 centimètres cubes, quantité trop faible pour les cas qui nous ont occupé. Après une ébullition de 10 minu-

tes environ, pour détruire l'hydrate d'argent qui s'est formé, le titrage a été fait en retour par affusion de solution décimale de sulfocyanate d'ammonium en présence d'alun de fer, comme réactif indicateur.

Cette méthode simple et précise, exige peu de surveillance. La description de l'appareil et sa manipulation sont très clairement exposées dans la thèse de notre camarade DREYFUS [15]; dans celle de DENOYEL [13], se trouve la technique du microdosage des halogènes, mise au point par MM. MOREL, DENOYEL et CHAMBON ; ils utilisent un appareil de BAUBIGNY et CHAVANNE, de dimensions réduites et des solutions titrées N/50.

#### **Dosage de l'azote.**

Pour effectuer ce dosage, nous avons adopté une méthode mixte. Nous avons fait la destruction de la matière organique par la méthode de KJELDAHL, modifiée par SISLEY et DAVID [47] et nous avons dosé l'ammoniaque formée au moyen de l'appareil de PARNAS et WAGNER.

Ce dosage comporte donc la destruction de la matière organique et le microtitrage de l'ammoniaque engendrée.

#### **Destruction de la matière organique.**

La méthode primitive de KJELDAHL, pour la destruction de la matière organique, permet de doser avec exactitude l'azote dans un grand nombre de substances, mais il y a des cas où la méthode est en défaut et donne des résultats faibles. Aussi on a proposé un très grand nombre de modifications au procédé original, afin de le rendre plus pratique et applicable à un plus grand nombre de substances. SISLEY et DAVID [47] préconisent

comme catalyseurs, le mélange  $\text{SO}^4\text{Cu}$ ,  $\text{SO}^4\text{K}^2$  ; ils utilisent avec des variantes ce procédé à la destruction des dérivés nitrés, nitrosés, azoxyques et azoïques. Pour nous, nous nous sommes contenté du procédé déjà utilisé par SISLEY [46] en 1889, pour le dosage de l'azote dans la fibroïne.

Voici la technique :

0,50 à 1 gramme de substance sont chauffés dans un matras en pyrex de 250 centimètres cubes, avec 0 gr. 50 de  $\text{SO}^4\text{Cu}$  anhydre, 10 grammes de sulfate de potassium et 20 centimètres cubes d'acide sulfurique à 66°. On chauffe d'abord avec précaution et quand le mélange ne mousse plus, on chauffe plus vivement.

En 15 à 30 minutes, les substances organiques les plus difficiles à détruire sont complètement détruites. La fin de l'attaque est indiquée par la coloration bleue de l'essai.

L'activité de cette méthode est due à la solubilité du catalyseur sulfate de cuivre dans le bisulfate acide de potassium. On doit s'en tenir aux proportions indiquées, car une teneur plus grande en acide sulfurique, par exemple, diminue considérablement la rapidité de la combustion.

Nous avons détruit exactement 0 gr. 50 de substance et pour ce faire nous avons employé la moitié des réactifs prescrits par SISLEY, soit 0 gr. 25 de  $\text{SO}^4\text{Cu}$ , 5 grammes de  $\text{SO}^4\text{K}^2$  et 10 centimètres cubes de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  à 66°. La combustion nous a demandé 2 à 3 heures comme moyenne. Au début il y a un fort charbonnement. L'opération est terminée lorsque l'essai est devenu d'un bleu pur franc ; une coloration bleu-verdâtre indique que

l'opération n'est pas encore terminée, car par refroidissement, il se forme à la surface du liquide un voile charbonneux.

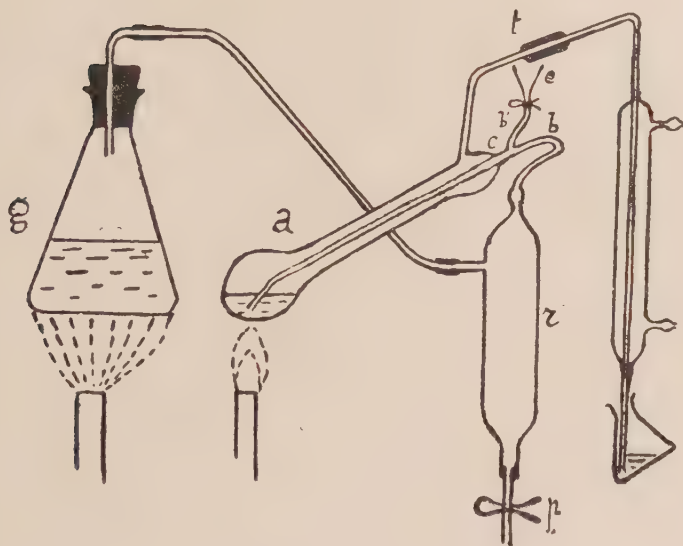
### **Appareil de Parnas et Wagner.**

Pour la distillation de l'ammoniaque, nous nous sommes servi de l'appareil de PARNAS et WAGNER. Cet appareil a été conçu pour permettre de réaliser facilement des séries de distillations.

Il se compose, comme le montre la figure ci-contre, d'un ballon *a*, à long col, terminé par un renflement en boule auquel est soudé latéralement un tube coudé *t*. Ce tube est relié au moyen d'un ajustage en caoutchouc à un autre tube coudé, dont la grande branche, disposée verticalement est entourée d'un réfrigérant à eau. En outre, le tube *t* présente du côté du ballon *a*, une boule d'HOPKINS, de façon à obliger la vapeur d'eau condensée à retomber dans le ballon *a*. A l'extrémité de la branche verticale, on place un récipient contenant la solution titrée acide, dans laquelle viendra barboter la vapeur d'eau entraînant l'ammoniaque. Dans l'axe du ballon *a* et pénétrant jusqu'à un demi-centimètre environ de son fond, se trouve le tube *b* d'arrivée de la vapeur d'eau. Le tube *b* est soudé en *c* au ballon *a*. Extérieurement, le tube *b* se divise en deux. La branche supérieure *b'* est reliée à un entonnoir *e* ; la branche inférieure s'oriente verticalement et se raccorde à un récipient *r*, servant à la vidange. Ce réservoir *r* porte à son extrémité un caout-

chouc muni d'une pince *p* ; il porte en outre une tubulure latérale le reliant à un générateur de vapeur d'eau *g*.

Tout l'appareil est en pyrex.



Appareil de Parnas et Wagner

Le produit de la destruction de la matière organique (0 gr. 50 de dérivé halogéné) a été amené à 100 centimètres cubes avec quantité suffisante d'eau distillée. Nous avons ainsi obtenu une solution bleue limpide. 10 centimètres cubes de cette solution correspondent à 0 gr. 05 de matière organique. Ces 10 centimètres cubes ont été introduits dans le flacon *a* au moyen de l'entonnoir *e*. La pince *p* étant ouverte, on allume le feu sous le générateur de vapeur d'eau *g*. Ce générateur contient de l'eau dis-

tillée additionnée d'acide phosphorique et de permanganate de potasse, ce qui donne de l'eau bidistillée. Cette modification à la technique a été introduite par GRIFFON. On place ensuite 20 centimètres cubes de solution cinquantinormale d'acide sulfurique, dans un becher qui est maintenu sous le tube *t*, de façon telle que l'extrémité libre du tube plonge continuellement dans l'acide titré. On ajoute alors dans le flacon *a*, un excès de lessive alcaline exempte d'ammoniaque, on reconnaît l'excès d'alcali à la formation d'hydrate cuivreux bleu. On ferme alors la pince *p*. Lorsque l'eau du générateur arrive à l'ébullition, on chauffe également la ballon *a*. On distille l'ammoniaque dans un courant actif de vapeur d'eau. Les auteurs donnent l'opération comme terminée en trois minutes. Nous avons considéré ce temps comme nécessaire au dégagement de 1 milligramme d'azote, de sorte que la durée de la distillation variait avec la quantité d'ammoniaque de la prise d'essai. Nous avons poussé la distillation pendant 6 minutes pour 2 milligrammes, 9 pour 3 milligrammes.

Lorsque le temps de distillation est écoulé, on abaisse le bécher contenant l'acide titré de façon à dégager l'extrémité libre du tube *t*. On laisse chauffer encore quelques secondes pour que la vapeur d'eau qui se dégage entraîne les quelques gouttes adhérant à l'extrémité du tube. On arrête le chauffage. Il faut bien avoir soin de n'arrêter le chauffage que lorsque le tube *t* ne plonge plus dans l'acide, sinon le refroidissement amène un vide par condensation de la vapeur d'eau qui détermine une violente aspiration entraînant la solution acide dans le ballon *a* à travers tout le tube *t*. Le dosage dans ce cas

est non seulement à recommencer, mais l'appareil est à laver.

Sitôt le feu arrêté, lorsque toutes les précautions sont prises, la condensation de l'eau dans le générateur produit un vide dans le récipient *r* et le contenu du ballon *a* est en quelques secondes aspiré dans *r*. Par l'entonnoir *e* on ajoute de l'eau distillée dans *a*, qui est à son tour aspirée dans *r*. On peut en quelques minutes faire trois ou quatre lavages. Par la pince *p*, on vidange le récipient *r*.

L'appareil est de nouveau prêt à fonctionner.

#### **Dosage de l'ammoniaque.**

A cet effet on titrera l'excès de  $\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$  par une solution correspondante de soude en présence de rouge de méthyle. La teinte neutre est la teinte orangée intermédiaire entre le rose (acide) et le jaune canari (alcalin). Par différence, on a la quantité dégagée par la prise d'essai.

Nous avons fait sur chaque produit de destruction une série de trois dosages au moyen de cet appareil. En 20 ou 25 minutes, les trois distillations furent faites et les résultats furent assez peu variables pour être très satisfaisants. C'est donc, à la fois, un appareil de distillation commode, rapide et précis.

#### **Saponification.**

Nous avons dû avoir recours à la saponification, pour identifier la 6-bromobenzoyl-m-toluidine et le 5-6 dibromobenzoyl-m-toluidine.

Pour cela, nous avons chauffé pendant quatre heures

au réfrigérant ascendant 2 grammes de substance avec 30 centimètres cubes d'alcool à 95°, renfermant 1 gramme d'hydroxyde de sodium. Après refroidissement, nous avons entraîné les mono et dibromo-m-toluidines formées, par la vapeur d'eau. Sur ces produits, nous avons pris le point de fusion et fait un dosage de Br pour s'assurer que nous étions bien en présence du 6 bromo et 5-6 dibromo-m-toluidine.

---

## CHAPITRE III

---

### DES TOLUIDINES

---

I. — *Acétylation des Toluidines isomères.*

II. — *Benzoylation des Toluidines isomères.*

III. — *Orthotoluidine.*

1° Bromuration et chloruration de l'orthoacétyltoluidine ;

2° Bromuration et chloruration de la benzoyl-orthotoluidine ;

3° Dérivés halogénés obtenus avec l'o-toluidine.

IV. — *Métatoluidine.*

1° Bromuration de la métaacétyltoluidine ;

2° Bromuration de la benzoyltoluidine ;

3° Dérivés bromés obtenus avec la m-toluidine.

V. — *Paratoluidine.*

1° Bromuration de l'acétyl-p-toluidine ;

2° Bromuration de la benzoyl-p-toluidine ;

3° Dérivés bromés obtenus avec la p-toluidine.

---

## ACÉTYLATION DES TOLUIDINES

### Orthotoluidine.

L'acétylation des toluidines peut se faire par plusieurs procédés.

ALT [1], en 1889, acétyle l'o-toluidine par l'acide acétique glacial. 10 grammes d'o-toluidine sont chauffés avec la quantité théorique d'acide acétique glacial, pendant 30 heures au réfrigérant à reflux. La masse obtenue, soumise à la distillation donne d'abord de l'acétate de toluidine, puis de 255° à 300°, il passe de l'acétyl-o-toluidine. Ce distillat se solidifie immédiatement. Cristallisée dans la benzine, elle se présente en aiguilles fondant à 110°.

ERN. HOFF [23], en 1900, obtient l'acétyl-o-toluidine, par action de l'anhydride acétique sur les nitrates d'amines. Il ajoute peu à peu dans l'espace de 24 heures, de l'anhydride acétique à du nitrate d'o-toluidine, refroidi à 0° ; ce sel se dissout. Par distillation de la solution dans un courant de vapeur d'eau, après addition de Na OH, il passe de l'acétyl-o-toluidine de l'o-nitrotoluidine et de l'acide toluène-o-diazoïque.

On a un rendement de 28.% d'acétyl-t-toluidine.

PAWLEWSKI [41], en 1902, produit l'acétylation de certaines amines aromatiques au moyen de l'acide thioacétique. Il fait réagir directement l'acide thioacétique sur l'o-toluidine. La réaction se fait d'elle-même très rapidement.

Parfois il y a addition de  $H^2S$  au dérivé acétylé.

LUMIÈRE et BARBIER [29], en 1905, provoquent l'acétyla-

tion de l'o-toluidine en utilisant une solution aqueuse d'anhydride acétique. Ces auteurs montrent que l'anhydride acétique est entièrement soluble dans l'eau froide à l'état d'anhydride et qu'elle est suffisamment stable pour se prêter aux opérations d'acétylation.

Ils donnent deux techniques d'acétylation : la première se fait en solution aqueuse ; la deuxième, l'amine, étant au préalable dissoute dans l'acide acétique étendu.

#### *Première technique.*

On agite 12 gr. 3 (1,2 mol.) d'anhydride acétique avec 120 grammes d'eau froide ; lorsque la solution est complète, on ajoute 10 gr. 4 (1 mol.) d'o-toluidine, par agitation on a immédiatement un précipité d'acétyl-o-toluidine. Il se produit en même temps une sensible élévation de température.

Le rendement est de 94 %.

#### *Deuxième technique.*

On ajoute à 10 gr. 4 de toluidine 6 grammes d'acide acétique cristallisable, dans 100 centimètres cubes d'eau, on agite cette solution aqueuse avec 12 gr. 3 d'anhydride acétique. L'acétyl-o-toluidine précipite immédiatement.

M<sup>lle</sup> RESSI et A. ORTODOCSE [43], en 1921. Ces auteurs préfèrent la préparation de l'acétyl-o-toluidine par l'anhydride acétique à la préparation par l'acide acétique glacial. Ils obtiennent un corps en longues aiguilles blanches fondant à 107°.

Th. M. WILSMORE [52], en 1922, prépare l'acétyl-o-toluidine par combinaison directe de l'o-toluidine et du cétène. On admet que le cétène est un nouvel anhydride

acétique  $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{OH}$  qui constituerait le terme inférieur de la série du cétène. Ce corps étant gazeux, son manie-  
ment est peu pratique.

GASOPOULOS [18], en 1926, opère l'acétylation des toluidines dans la glycérine anhydre. Le procédé préconisé consiste à chauffer au bain-marie et au réfrigérant ascendant pendant 2 h. 30, 10 grammes de toluidine, 20 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable et 5 grammes de glycérine anhydre, puis à couler le produit encore chaud en remuant, dans 150 centimètres cubes d'eau froide, légèrement acidulée par  $\text{HCl}$ . On obtient avec l'o-toluidine un rendement de 46 %.

D'après SAKELLARIOS [45], l'addition de glycérine est non seulement inutile mais préjudiciable à la bonne marche de l'opération. Il obtient sans glycérine de meilleurs résultats : un rendement de 57,5 % pour l'orthotoluidine, au lieu de 46 %.

#### *Technique personnelle.*

Nous avons fait l'acétylation par l'anhydride acétique. 40 grammes d'o-toluidine sont placés dans un Erlenmeyer en pyrex, on ajoute par fractions et en agitant, 15 grammes d'anhydride acétique (quantité un peu supérieure à la quantité théorique). La réaction est exothermique. Le mélange est placé au bain-marie bouillant pendant une demi-heure, en agitant de temps à autre. Au bout de ce temps, nous avons détruit l'excès d'anhydride acétique par addition d'eau distillée. Après quelques minutes, le mélange se prend en masse jaune rougeâtre. Ce produit jeté sur un filtre de BÜCHNER, a été lavé plusieurs fois à l'eau distillée froide. La masse a été reprise en-

suite par un grand excès d'eau bouillante. Une partie est insoluble et se collecte au fond du récipient sous forme d'huile. Nous avons filtré sur un filtre mouillé pour retenir l'excès de base. Par refroidissement, on obtient de grandes aiguilles jaunes qui, desséchées, pesaient 46 grammes, soit un rendement de 82,5 % et fondaient à 120°.

Le produit obtenu était donc impur. Nous l'avons repris à nouveau par de l'eau distillée bouillante, en grand excès. Par refroidissement, nous avons obtenu de fines aiguilles blanches. Ces aiguilles, essorées et séchées, pesaient 24 grammes, soit un rendement de 43 %.

Le point de fusion était de 107°-108°, soit le point de fusion donné par les auteurs.

#### **Métatoluidine.**

GASOPOULOS [18] acétyle la m-toluidine par l'acide acétique en présence de glycérine. En chauffant pendant 2 h. 30 au bain-marie et en réfrigérant ascendant 10 gr. de m-toluidine et 20 centimètres cubes d'acide acétique glacial et 5 grammes de glycérine anhydre, il obtient un rendement de 79 %. Cet auteur avait obtenu le même rendement en supprimant la glycérine, mais par un chauffage de 8 à 10 heures. Il note également qu'une addition plus considérable de glycérine abaisse le rendement.

#### *Technique personnelle.*

Nous avons cherché à employer les mêmes proportions et le même mode opératoire que pour l'acétyl-o-toluidine,

mais nous avons obtenu de cette façon des rendements très faibles. Aussi nous avons opéré sur :

Métatoluidine ..... 40 gr.

Anhydride acétique..... 25 gr.

Après avoir placé ces deux produits, en agitant, dans un Erlenmeyer en pyrex, nous avons porté le mélange à l'ébullition pendant une demi-heure, au lieu de le laisser au bain-marie. Nous avons alors détruit l'excès d'anhydride acétique par addition d'eau distillée. Le produit se trouve sous forme d'un goudron jaune épais, que nous avons lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée. Ce n'est qu'au bout de plusieurs lavages, cinq ou six, que le mélange se prend en une masse dure jaune rougeâtre. Ce mélange pulvérisé au mortier, fut lavé avec une grande quantité d'eau distillée. Le corps obtenu desséché, pesait 45 grammes, soit un rendement brut de 80,7 % et fondait à 61°-62°. C'était de l'acétyl-m-toluidine impure. Pour la purifier, on la reprend par un très grand excès d'eau distillée qu'on porte à 70°-80° ; la métaacétyltoluidine était facilement entraînée par la vapeur d'eau à 100°. Le produit fond. On agite vigoureusement et on filtre sur un filtre mouillé. Le filtrat est très opalescent, blanc laiteux. Par refroidissement, on obtient des écailles brillantes qui, desséchées, pesaient 15 grammes.

Le point de fusion était de 65°, point de fusion indiqué par BEILSTEIN [3].

#### **Paratoluidine.**

ERN. HOFF [23] obtient, en 1900, l'acétyl-p-toluidine par action de l'anhydride acétique sur le nitrate de p-toluidine et en distillant le mélange obtenu en présence de

Na OH, comme pour l'acétyl-o-toluidine. Il obtient de la paraacétyltoluidine fondant à 147°.

WHEELER et JONHSON [50], en étudiant en 1900 l'action de la p-toluidine sur les éthers thiocarboniques acétylés et benzolés obtiennent la p-acétyltoluidine. La p-toluidine réagit sur l'acétyl-thiocarbonate d'éthyle en donnant de l'hydrogène sulfuré, de l'acétyl-p-toluidine et un produit huileux.

M<sup>re</sup> RESSI et A. ORTODOCU [48], en 1921, la préparent au moyen de l'anhydride acétique et obtiennent un corps en aiguilles blanches floconneuses fondant à 147°.

B.-H. NICOLLET [34], en 1921, signale qu'on peut obtenir l'acétyl-p-toluidine en traitant le bromo-acétamino-, toluène à l'ébullition pendant une heure, par une solution de  $\text{SnCl}_2$  dans HCl à 10 %.

On obtient en même temps des dérivés bi et tri-substitués.

GASOPOULOS [18], en 1921, la prépare par action de l'acide acétique glacial à chaud pendant 2 h. 30, sur la paratoluidine, en présence de glycérine, comme pour les dérivés ortho et méta.

Il obtient avec la p-toluidine un rendement de 90 %.

SUDOBOROUGH [48], en chauffant à l'ébullition pendant trois heures un mélange de toluidine o, m ou p, et d'anhydride acétique, obtient les dérivés diacétylés.

#### *Technique personnelle.*

Nous avons employé les mêmes proportions d'anhydride acétique et de basé, et le même mode opératoire que pour l'acétyl-o-toluidine. La p-toluidine, solide à la

température ordinaire, est rapidement liquéfiée par la chaleur dégagée par la réaction.

On obtient un rendement brut de 87,8 %.

Après purification, par cristallisation dans l'eau distillée bouillante, on obtient des paillettes blanches brillantes qui, desséchées, pesaient 28 grammes ; rendement de 51,1 %.

Le point de fusion était de 153°, celui signalé dans BEILSTEIN.

---

## BENZOYLATION DES TOLUIDINES

### Orthotoluidine.

De même que l'acétylation, la benzylation peut se faire de plusieurs manières.

BRÜCKNER [7], en 1880, prépare la benzoyl-o-toluidine par action du chlorure de benzoyle sur l'o-toluidine. Il obtient un corps cristallisé fondant à 142°-143°.

GUDEMAN [20], en 1888, montre qu'on obtient la benzoyl-o-toluidine avec grande facilité en distillant l'amine avec un excès d'acide benzoïque. Il obtient un corps facilement soluble dans l'alcool et l'acide chlorhydrique concentré, insoluble dans l'eau et les alcalis. Par évaporation de sa solution alcoolique, elle cristallise en longues et larges aiguilles.

BODROUX [5], en 1904, l'obtient en utilisant les organomagnésiens. Les amines primaires réagissent sur les combinaisons organomagnésiennes pour donner des composés de formule générale :  $R-NH-Mg-I$ . En fai-

sant réagir ces combinaisons magnésiennes des amines aromatiques sur les éthers-sels des acides monobasiques, on obtient uniquement les anilides correspondantes.

En ajoutant de l'o-toluidine à une solution d'iodure de méthylmagnésium, on obtient la combinaison



qui, réagissant sur le benzoate d'éthyle, donne la benzoyl-o-toluidine. Le rendement en anilide est sensiblement théorique.

M<sup>lle</sup> RESSI et A. ORTODOCSU [43], en 1921, se servent pour la benzoylation de l'anhydride benzoïque. Ils obtiennent un corps fondant à 142°.

#### *Technique utilisée.*

Nous nous sommes servi pour la benzoylation de l'anhydride benzoïque fondant à 42°.

Dans un Erlenmeyer en pyrex, on place 25 grammes d'o-toluidine. On ajoute par faibles portions, en agitant bien, 30 grammes d'anhydride benzoïque ; quantité légèrement supérieure à la quantité théorique. Au début de la réaction, l'anhydride se dissout lentement, mais la réaction étant très exothermique, la dissolution devient bientôt immédiate. On continue les additions d'anhydride benzoïque, jusqu'à épuisement de la quantité prescrite. Un peu avant la fin de la réaction, tout se prend en masse, on porte alors le récipient au bain-marie à 100° et, au bout de quelques secondes, le mélange redevient liquide ; on peut alors continuer les additions d'anhydride. On laisse ensuite au repos, à la température ordinaire, pendant un quart d'heure environ.

La masse, pulvérisée au mortier, est jetée sur un filtre

de BÜCHNER, et lavée plusieurs fois à l'eau distillée froide. C'est un mélange de benzoyl-o-toluidine et d'acide benzoïque. Pour éliminer l'acide benzoïque, on peut reprendre la masse par un excès d'eau bouillante, l'acide benzoïque est soluble, l'amide est insoluble. Par filtration on sépare ces deux corps.

Nous avons préféré transformer l'acide benzoïque en benzoate de soude soluble dans l'eau ; pour cela nous avons lavé le mélange avec une grosse quantité d'eau renfermant 5 à 6 % de Na OH. Le produit insoluble se présente sous forme de petits cristaux blanc-jaune, très denses, qui, après dessiccation, pesaient 56 gr. 5 et fondaient à 143°, point de fusion donné par les auteurs. Le rendement était pratiquement théorique.

#### Métatoluidine.

Il semble que ce soit JUST [26] qui prépara le premier la benzoylmétatoluidine. En 1886, il l'obtint en traitant la m-toluidine par du chlorure de benzyle. Le produit obtenu est mis à digérer avec une solution de  $\text{CO}^3\text{Na}^2$ . Par purification dans l'alcool, on obtient un produit cristallisé, fondant à 125° et qui n'avait pas été décrit jusqu'à ce jour dans la littérature chimique. Cet auteur signale qu'en ajoutant du pentachlorure de phosphore au milieu réactionnel, les séries ortho et para se comportent de la même façon.

#### *Technique utilisée.*

Nous avons employé le même mode opératoire que pour l'o-toluidine. Voici les doses que nous avons utilisées :

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| Métatoluidine .....      | 5 gr. |
| Anhydride benzoïque..... | 3 gr. |

La métatoluidine est placée dans un Erlenmeyer et l'anhydride est ajouté par fractions en agitant. Lorsque tout l'anhydride est ajouté, on place l'Erlenmeyer et son contenu au bain-marie bouillant pendant un quart d'heure et on laisse ensuite refroidir. Le mélange se prend en une masse dure, blanche. Cette masse pulvérisée au mortier est lavée sur un filtre de BÜCHNER avec une solution de Na OH à 5 % pour éliminer l'excès d'acide benzoïque qui s'est formé. Le produit obtenu est purifié par lavages à l'eau bouillante, dans laquelle il est insoluble. On obtient un corps blanc en petits cristaux qui, séchés, pesaient 9 gr. 50 ; soit un rendement de 90,9 %.

Le point de fusion était de 120°. JUST [26] donne 125° après cristallisation dans l'alcool. Nous avons jugé inutile de le faire cristalliser dans l'alcool, notre produit étant assez pur pour servir à l'halogénéation.

#### **Paratoluidine.**

JAILLARD [25], en 1865, prépare la benzoylparatoluidine en utilisant le chlorure de benzoyle. Le chlorure de benzoyle, mis en présence de p-toluidine, l'attaque avec énergie, en produisant un bruit semblable à celui d'un fer rouge plongé dans l'eau. Dès que la réaction est terminée, le mélange se prend en masse d'une très grande dureté. Celle-ci pulvérisée, puis traitée par l'eau bouillante, légèrement acidulée, est jetée sur un filtre, lavée avec soin et enfin reprise par de l'alcool à 90°, qui le dissout sous l'influence de l'ébullition et l'abandonne par refroidissement en longs cristaux aiguillés. Ces aiguilles sont incolores, inodores, insolubles dans l'eau ; elles se

dissolvent aisément dans l'alcool et l'éther. Elles entraient en fusion à 160°.

O. WALLACH [49] l'obtient, en 1882, par une réaction complexe et indique un point de fusion de 158°.

GUDEMAN [20], en 1888, l'obtient par distillation de la p-toluidine en présence d'un très grand excès d'acide benzoïque. La benzoyl-p-toluidine obtenue fond à 154°. Par évaporation de sa solution alcoolique, elle se présente en aiguilles petites et très minces.

M<sup>lle</sup> RESSI et A. ORTODOCU [43], en 1921, la préparent par action du chlorure de benzoyle. Ils obtiennent un corps en longues aiguilles blanches brillantes fondant à 158°.

#### *Technique utilisée.*

Nous avons employé la même technique que pour l'o et la m-toluidine. Nous avons employé 5 grammes de p-toluidine et 8 grammes d'anhydride benzoïque. Ces deux corps étant solides, nous avons chauffé un peu pour les liquéfier. Sitôt le mélange en fusion, la réaction s'amorce et se continue d'elle-même.

On purifie le corps obtenu par lavage avec de l'eau alcaline à 5 % de Na-OH. On obtient un produit en petits cristaux blancs. Desséchés à 100°, pendant deux heures, ils pesaient 9 gr. 50 ; le rendement était donc sensiblement quantitatif. Point de fusion 158°, celui signalé par les auteurs.

---

## ORTHOTOLUIDINE

---

### Acéto-orthotoluidine.

---

#### BROMURATION

Lorsqu'on cherche à bromer l'acétyl-o-toluidine, c'est presque toujours le 5-bromo qui est formé.

WROBLEWSKY [54] semble avoir été le premier à s'occuper de la bromuration des toluidines, en 1873. Il opère cette bromuration de deux façons différentes.

Sa première technique consiste dans l'action du brome gazeux sur l'acétyl-o-toluidine en suspension dans l'eau.

La deuxième consiste à faire agir des vapeurs de brome sur l'acétyl-o-toluidine en suspension dans une solution d'acide acétique à 50 %.

Il obtient ainsi la m-bromo-o-acétyltoluidine fondant à 156°-157°.

ALT [1], en 1889, dissout l'o-toluidine dans environ dix fois sa masse d'acide acétique cristallisable. On ajoute une quantité d'eau telle que la combinaison acétate reste en solution. On fait tomber goutte à goutte du brome en quantité un peu supérieure à la quantité théorique. On ajoute le tiers du brome prescrit sans remuer, puis le reste du brome en remuant. Il se produit alors une prise en masse solide ; celle-ci est jetée sur un grand filtre, lavée à l'eau distillée et séchée. Elle fondait à 153°-155°, ce point de fusion peut s'élever à 156°-157° si on fait cristalliser dans l'acide acétique glacial.

NIEMENTOWSKI [33], en 1892, apporte une modification à la deuxième technique de bromuration de VON WRO-

BLEWSKY. Au lieu de mettre l'acétyl-o-toluidine en suspension dans une solution d'acide acétique, il la met en suspension dans de l'acide acétique glacial. Il emploie les quantités suivantes : 200 grammes d'acétyl-o-toluidine fondant à  $107^{\circ}$  ont été dissous dans 1.300 grammes d'acide acétique glacial. Sur cette dissolution, il fait passer un courant d'air chargé de vapeurs de brome, jusqu'à ce que le contenu du récipient soit transformé en une masse d'aiguilles blanches. Le produit exprimé et décanté, recristallisé dans l'alcool, a donné un produit fondant à  $156^{\circ}$ - $157^{\circ}$ . C'est le 5-bromo-o-acétyltoluidine.

On obtient environ 150 grammes de produit. Les eaux-mères renfermant de l'acide acétique, contiennent encore d'importantes quantités de bromo-acétyltoluidine sous forme de bromhydrate qui doit sa formation à l'action de l'acide bromhydrique sur la m-bromo-acétyl-o-toluidine. Ce dernier cristallise après distillation de l'acide acétique.

CHATTAWAY et ORTON [10], en 1900, obtiennent la 5-bromo-acétyltoluidine par action des acides hypobromeux sur l'o-acétyltoluidine. On obtient le bromure d'N substitué qui se transforme rapidement en toluidines isomères. Dans un deuxième travail, ces auteurs ont montré que, si l'on part de l'acéto-toluidine et si on l'abandonne en solution acétique, dans le véhicule réactionnel, à la température ordinaire, le toluidide substitué cristallise et on obtient le 5-bromo avec un rendement quantitatif.

K. FRIES [17], en 1906, brome l'o-toluidine, en le traitant en solution aqueuse refroidie, par une molécule de

brome. Il obtient un mélange de dérivés mono-di et tri-bromés.

18 gr. 6 de base donnent 6 gr. 50 de dérivé 5-mono-bromé, 11 gr. 5 de 3-5-dibromé et 5 gr. 8 de dérivé 2-4-6.

La quantité de dérivé monobromé augmente (10 gr.) lorsqu'on agit en présence de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  concentré. Quand on brome avec deux molécules de Br en solution acétique, la deuxième molécule réagit très lentement, on obtient de bons résultats en ajoutant de l'acétate de soude anhydre ; le dérivé dibromé se forme alors presque quantitativement.

M<sup>lle</sup> RESSI et A. ORTODOCU [43], en 1921, opèrent la bromuration en solution acétique, avec la quantité calculée de brome. Après précipitation par l'eau et plusieurs cristallisations, ils obtiennent un corps fondant à 156°-157°. Ils ne donnent pas le rendement.

Prof. LECLIER [28], en 1924, obtient le 5-bromo-acétyl-o-toluidine par une technique semblable à celle que nous avons employée. Il obtient un corps fondant à 156° avec un rendement de 76,9 %.

*Technique-employée. — Essai de préparation  
d'un monobromé.*

Nous avons employé les proportions suivantes :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Acétyl-o-toluidine, P. F. 108°. | 3 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 5 gr.  |
| Perhydrol .....                 | 4 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr. |

Dans un Erlenmeyer nous avons placé l'eau, l'acétyl-o-toluidine et l'HBr; nous avons agité pour homogénéiser

le mélange. Puis, goutte à goutte, nous avons ajouté le perhydrol en agitant vivement. Au début, il ne se produit rien, on note seulement une sensible élévation de température. Au bout de quelques minutes, on voit se former, dans le sein du liquide, une masse jaune-orangé qui augmente de volume, tandis que le liquide devient de plus en plus jaune. A un certain moment, l'atmosphère du récipient devient jaunâtre et une forte odeur de Br se dégage, due à l'excès de réactifs. Nous ajoutons alors 50 centimètres cubes d'eau et on laisse au repos douze heures. Le corps durcit et cristallise. Nous le pulvérisons au mortier et nous le lavons à l'eau distillée froide, jusqu'à ce que les eaux de lavages ne contiennent plus d'HBr. Le produit obtenu est essoré et séché ; il pesait 3 gr. 75. Il était coloré en jaune, aussi l'avons-nous purifié. A cet effet, il a été repris par un très grand excès d'eau distillée bouillante, par refroidissement, il s'est cristallisé un corps en belles aiguilles fines, à reflets moirés, elles se groupent en amas pour former des lamelles.

Ces aiguilles séchées pesaient 3 gr. 25, soit un rendement de 70,6 %. Leur point de fusion était de 156°-157°. Nous avons pensé être en présence du dérivé monobromé, 5-bromo-acétyl-o-toluidine, les dosages ultérieurs du Br et de l'N nous l'ont prouvé.

En faisant varier les proportions, nous avons cherché à augmenter les rendements. C'est ainsi qu'en employant :

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| Acétyl-o-toluidine .....        | 1 gr.     |
| HBr à 90 %.....                 | 1 gr.     |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 4 gr.     |
| Perhydrol .....                 | 0 gr. 60. |

Nous sommes tombé sur un corps fondant à 149°-150° qui, après purification par l'eau bouillante, avait un point de fusion de 156° et pesait 1 gr. 20, soit un rendement de 78,4 %:

Les proportions suivantes :

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Acétyl-o-toluidine ..... | 1 gr.     |
| HBr à 90 %.....          | 0 gr. 50. |
| Eau distillée.....       | 4 gr.     |
| Perhydrol .....          | 0 gr. 60. |

ont donné un rendement de 75,3 %.

Tandis que :

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| Acétyl-o-toluidine .....        | 1 gr.     |
| HBr à 90 %.....                 | 0 gr. 60. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 10 gr.    |
| Perhydrol .....                 | 0 gr. 60. |

nous ont fourni un rendement de 91,5 %.

Il semble donc que ce soit pour une dilution notable que ce corps se forme dans les meilleures conditions.

L'analyse de ce dérivé nous a donné :

#### *Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br    | Br %  | Br calculé %<br>p. un monobromé |
|------------------------|-------------------------|-------|-------|---------------------------------|
| 0,1636                 | 7                       | 0,056 | 34,35 | 35,08                           |
| 0,2089                 | 9                       | 0,072 | 34,61 |                                 |

#### *Dosage de l'N.*

Les dosages ont été faits sur des prises d'essai de 0 gr. 05.

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N        | N %  | N calculé % |
|-------------------------------------|----------|------|-------------|
| 10,8                                | 0,003044 | 6,08 | 6,14        |
| 10,95                               | 0,003064 | 6,13 |             |
| 10,95                               | 0,003064 | 6,13 |             |

*Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 34,35 % | 35,08 % | +0,73  |
| 34,61 % | 35,08 % | +0,47  |

*Azote.*

|        |        |       |
|--------|--------|-------|
| 6,08 % | 6,14 % | —0,06 |
| 6,13 % | 6,14 % | —0,01 |
| 6,13 % | 6,14 % | —0,01 |

Nous nous trouvons donc bien en présence d'un dérivé monobromé pur, qui fondant à 156°-157°, a été identifié au 5 bromo-o-acétyltoluidine signalé comme ayant un point de fusion de 156°-157°.

*Essai de préparation d'un dérivé dibromé.*

Dans ce but nous avons fait réagir :

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| Orthoacétyltoluidine P. F. 108°. | 5 gr.   |
| HBr à 48 %.....                  | 20 gr   |
| Perhydrol .....                  | 6 gr. 7 |

Nous avons suivi le mode opératoire indiqué pour l'obtention du dérivé monobromé. Nous avons obtenu un corps blanc cristallisé en fines aiguilles ; desséchées 2 heures à l'étuve à 100°, elles pesaient 5 gr. 40 et fondaient à 156°-157°. Nous étions donc retombé sur le 5-bromo-acétyl-o-toluidine.

*Autre essai de préparation d'un dérivé dibromé*

Nous avons, en suivant toujours la même technique, utilisé les proportions suivantes :

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| Acétyl-o-toluidine P. F. 108°..... | 5 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée .....   | 30 gr. |
| Perhydrol .....                    | 10 gr. |
| HBr à 90 %.....                    | 10 gr. |

Sitôt ces produits en présence, on note une prise en masse de tout le mélange, tandis que l'atmosphère de l'Erlenmeyer devient jaune orangé, dû au gros excès de Br.

Le produit jeté sur un filtre de BÜCHNER, fut lavé et séché, il pesait 6 gr. 25 et était fortement coloré. Nous l'avons repris par un excès d'eau bouillante, une partie seulement était soluble. Par filtration, nous avons séparé la partie insoluble. Dans le filtrat par refroidissement, il cristallise un corps en longues aiguilles fines, se réunissant en pinceaux, formant des étoiles très élégantes. Ces aiguilles recueillies et desséchées, pesaient 3 gr. 20, soit un rendement de 41,8 %. Leur point de fusion était de 158°-159°, point de fusion correspondant à la 6-bromo-o-acétyltoluidine qui, d'après NOELTING [35] fond à 158°. D'autre part, les caractères de solubilité de la 5-bromo étant distincts, nous avons, suivant toute vraisemblance, identifié notre produit avec la 6-bromo-acétyl-o-toluidine, les dosages ultérieurs ayant montré que nous étions en présence d'un monobromé.

Le résidu insoluble dans l'eau bouillante, fut traité par l'acétone, dans lequel il est facilement soluble, sauf une petite partie qui devient goudronneuse. Par addition d'eau distillée, la solution laisse précipiter un corps en petits cristaux rougeâtres insolubles dans l'alcool froid. Ces cristaux, repris par un très grand excès d'eau distillée bouillante, se dissolvent presque entièrement et, par refroidissement, laissent précipiter de fines aiguilles blanches qui, après dessiccation pesaient 1 gr. 70, soit un rendement de 23,50 %. Elles fondaient à 156°. Nous étions donc en présence de la 5-bromo déjà préparée.

Nous avons donc obtenu un mélange de deux dérivés monobromés, avec un rendement total de 64 %, mais nous n'avons pas obtenu de dérivé dibromé.

Le 6-bromo-acétyl-o-toluidine avait déjà été obtenu par NOELTING [35], en 1904, qui montra l'équivalence de la position 2 et 6. Il prépare la 1-méthyl-2-bromo-6-amino-benzène, dont l'acétyl fond à 158°, même point de fusion que la 6-bromo-acétyl-o-toluidine.

FRIEDLAENDER, BRÜCKNER et DEUTSCH [16], en 1912, préparent la 6-bromo-acétyl-o-toluidine en réduisant le nitro 2-6 toluène par  $(\text{NH}_4)^2\text{S}$  ; ils tombent sur le nitro<sub>2</sub> toluène ; cette dernière diazotée et traitée par du bromure double de cuivre et de potassium, fournit la nitro<sub>2</sub> bromo<sub>6</sub> toluène, qui réduit par du  $\text{SnCl}^2$  dans  $\text{HCl}$  donne la 6-bromo-o-toluidine, huile très volatile, entraînable par la vapeur d'eau, dont le dérivé acétylé fond à 163°.

L'analyse du corps fondant à 156°-159° obtenu, a donné :

*Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé<br>p. un monobromé |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|-------------------------------|
| 0,261                  | 11,65                   | 0,0932 | 35,70 | 35,08                         |
| 0,211                  | 9,3                     | 0,0744 | 35,26 |                               |

*Dosage de l'N.*

Sur des prises d'essai de 0 gr. 05 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N        | N %  | N calculé |
|-------------------------------------|----------|------|-----------|
| 11                                  | 0,00308  | 6,16 | 6,14      |
| 11,10                               | 0,00318  | 6,21 |           |
| 10,95                               | 0,003044 | 6,12 |           |

*Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 35,70 % | 35,08 % | + 0,64 |
| 35,26 % | 35,08 % | + 0,16 |

*Azote.*

|        |        |        |
|--------|--------|--------|
| 6,16 % | 6,14 % | + 0,02 |
| 6,21 % | 6,14 % | + 0,07 |
| 6,12 % | 6,14 % | — 0,02 |

Nous nous trouvons donc bien en présence d'un corps pur monobromé fondant à 158°-159°, la 6-bromo-acétyl-o-toluidine fond, d'après NOELTING à cette température, mais d'après FRIEDLAENDER à 163°. Toutefois et sous toutes réserves, nous croyons être en présence de ce dérive.

## CHLORURATION

La méthode d'halogénéation eau oxygénée hydracide nous a permis de préparer la 5-chloro-acéto-o-toluidine.

LELLMANN et CLOTZ [27], en 1885, montrent que lorsqu'on fait la chloruration de l'acéto-o-toluidine en milieu acétique, le Cl se place en position para par rapport au groupe amidogène. Le corps obtenu présente de grandes analogies avec le dérivé bromé correspondant.

CLAUS et STAPELBERG [11], en 1893, préparent la 5-chloro-o-acétyltoluidine de la façon suivante : 50 grammes d'o-acétotoluidine sont dissous dans 100 grammes d'acide acétique cristallisable ; on ajoute en agitant deux volumes d'eau froide. Il se produit une cristallisation de toute la masse en aiguilles fines. On refroidit le mélange

à 0° et on ajoute en agitant vivement, par petites quantités, un litre d'une solution de chlorure de chaux à 15 %. On laisse reposer une demi-heure environ et on filtre. Après lavage du précipité, on le reprend par de l'eau bouillante et par refroidissement la p-chloro-o-acétotoluidine se précipite en jolies aiguilles incolores brillant comme de la soie. Il fondait à point de fusion constant, soit 140°.

REVERDIN et CRÉPIEUX [44], en 1900, opèrent la chloruration au moyen d'un mélange de chlorate de soude et d'HCl. Ils obtiennent un dérivé chloré, un dichloré et un trichloré.

CHATTAWAY et ORTON [10], en 1900, obtiennent, avec un rendement théorique, le 5-chloro-acétyl-o-toluidine en chauffant à 160°, l'acétylchloraminotoluène. Ils préparent le dérivé acétylchloraminotoluène par action de l'acide hypochloreux sur l'acétyl-o-toluidine. D'autre part, ils montrent que si l'on part des dérivés acétylés et si on les abandonne en solution acétique à la température ordinaire, dans le véhicule réactionnel, le toluidide substitué cristallise directement.

Prof. LEULIER [28], en 1924, prépare le dérivé chloré par une méthode semblable à celle que nous utilisons.

#### *Technique utilisée.*

Dans un Erlenmeyer, nous avons placé 5 grammes d'acétotoluidine, que nous avons délayé dans 50 centimètres cubes d'eau distillée. Nous avons alors ajouté 6 centimètres cubes de perhydrol et goutte à goutte, en agitant vivement, 50 centimètres cubes d'acide chlorhydrique officinal. Après une agitation soignée, tout se dis-

sout et la réaction chauffe légèrement. Au bout de quelques heures, le liquide clair se trouble peu à peu et au bout de vingt-quatre heures se prend en masse. Cette masse, pulvérisée au mortier, est jetée sur un filtre de BÜCHNER et lavée à l'eau distillée. On reprend par un grand excès d'eau bouillante. Par refroidissement, il cristallise un corps en aiguilles courtes, épaisses et blanches. Après dessiccation, le produit pesait 2 gr. 06, soit un rendement de 33,3 %.

Le point de fusion était 138°-139°.

L'analyse a montré que nous étions en présence d'un dérivé monochloré.

#### *Dosage du Cl.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>s</sup> Ag N/10 | Cl     | Cl %  | Cl calculé %<br>p. un monochloré |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|----------------------------------|
| 0,1995                 | 9,8                     | 0,0348 | 17,50 | 19,40                            |
| 0,139                  | 7,4                     | 0,0267 | 18,90 |                                  |

#### *Dosage de l'N.*

Nous avons détruit 0 gr. 264 de produit et amené à un volume final de 50 centimètres cubes. Les dosages ont été effectués sur 10 centimètres cubes de la solution soit 0 gr. 0528 de matière.

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N        | N %  | N calculé |
|-------------------------------------|----------|------|-----------|
| 13,5                                | 0,00378  | 7,15 | 7,62      |
| 13,65                               | 0,003825 | 7,24 |           |
| 14,00                               | 0,00392  | 7,42 |           |

#### *Chlore.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 17,50 % | 19,40 % | — 1,90 |
| 18,90 % | 19,40 % | — 0,50 |

*Azote.*

| Trouvé | Calculé | Erreur |
|--------|---------|--------|
| 7,15 % | 7,62 %  | — 0,47 |
| 7,24 % | 7,62 %  | — 0,38 |
| 7,42 % | 7,62 %  | — 0,20 |

L'analyse ayant montré que nous sommes en présence d'un dérivé monochloré, nous avons cherché à modifier les proportions pour augmenter les rendements.

Le mélange suivant :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Acétyl-o-toluidine .....        | 1 gr.  |
| HCl officinal.....              | 10 gr. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 9 gr.  |
| Perhydrol .....                 | 1 gr.  |

nous a donné un rendement de 73,1 %.

Tandis que :

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Acétyl-o-toluidine .....        | 1 gr.   |
| HCl officinal.....              | 9 gr.   |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 10 gr.  |
| Perhydrol .....                 | 0 gr. 8 |

nous a donné un rendement meilleur, qui était de 77,8 %.

Ainsi donc, l'analyse ayant montré que nous avions affaire à un monochloré, qui fondait à 138°-139°, nous l'avons identifié avec la 5-chloro-acétyl-o-toluidine qui est signalée par les auteurs comme fondant à 140°.

*Essai de préparation d'un dichloré.*

Nous avons essayé de préparer un dichloré en faisant réagir sur 5 grammes d'orthoacétyltoluidine délayés dans 40 centimètres cubes d'eau, 20 grammes d'HCl offi-

cinal et 8 centimètres cubes de perhydrol. Au bout de quarante-huit heures, on obtient un corps qui, après plusieurs purifications, fondait à 102°-103° et contenait 15,70 % de Cl. Ce produit était donc un mélange probable de monochloré et d'acétyltoluidine.

### **Benzoylorthotoluidine.**

#### **BROMURATION**

La 6-bromo-benzoyl-o-toluidine semble avoir été déjà obtenue par COHEN et J. MILLER [12], en 1904. Ces auteurs traitent le 2 bromo-6 iodo aminotoluène, obtenu à partir du 2-bromo-6-aminotoluène, par de l'acide nitrique. Il y a mise en liberté d'iode et ils tombent sur la 6-bromo-aminotoluène. Cette base donne un dérivé benzoylé fondant à 176°-177° et un dérivé acétylé fondant à 154°-155°.

#### *Essai de préparation.*

Nous avons employé la technique générale de préparation et opéré sur :

|                                     |        |
|-------------------------------------|--------|
| Benzoyl-o-toluidine P. F. 142-143°. | 5 gr.  |
| HBr à 90 %.....                     | 4 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée.....     | 20 gr. |
| Perhydrol .....                     | 3 gr.  |

Le mélange devient jaune. Il y a un fort dégagement de Br. La réaction s'emballe, on la ralentit par addition de 50 centimètres cubes d'eau distillée. Après douze heures, on recueille le produit sur un filtre de BÜCHNER.

Après lavage, le produit séché fondait à 142°-143° ; il ne contenait pas de Br. Nous étions retombé sur la benzoyl-o-toluidine.

*Autre essai de préparation.*

Dans un nouvel essai de préparation, nous avons augmenté la dose de HBr et de perhydrol entrant en jeu, de façon à avoir un net excès de brome.

Trois grammes de benzoyl-o-toluidine ont été introduits dans un Erlenmeyer avec 20 centimètres cubes d'eau dans laquelle nous les avons délayés. Nous avons ensuite ajouté 5 grammes d'HBr à 90 % et goutte à goutte, en agitant vivement, 4 centimètres cubes de perhydrol. Le mélange devient d'abord jaune orangé et, au bout de quelques minutes, il se produit un abondant dégagement de Br. La réaction est très exothermique. Au bout de 12 heures, l'atmosphère de l'Erlenmeyer est rougeâtre, dégageant une forte odeur de Br ; le mélange est coloré en jaune brun. Après plusieurs lavages à l'eau distillée froide et à l'eau distillée bouillante, le produit se présente en petits cristaux durs, légèrement rosés, insolubles dans l'eau bouillante. Le produit, après dessiccation, pesait 3 gr. 30 et avait un point de fusion de 176°.

L'analyse du corps a montré que nous étions en présence d'un dérivé monobromé.

*Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé %<br>p. un monobromé |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|---------------------------------|
| 0,322                  | 11,1                    | 0,0888 | 27,57 | 27,68                           |
| 0,352                  | 12,15                   | 0,0972 | 27,61 |                                 |

*Dosage de l'N.*

Sur des prises d'essai de 0 gr. 05 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N       | N %  | N calculé % |
|-------------------------------------|---------|------|-------------|
| 8,7                                 | 0,00242 | 4,86 |             |
| 8,55                                | 0,00239 | 4,79 | 4,84        |
| 8,6                                 | 0,00240 | 4,80 |             |

*Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 27,57 % | 27,68 % | — 0,11 |
| 27,61 % | 27,68 % | — 0,07 |

*Azote.*

|        |        |        |
|--------|--------|--------|
| 4,86 % | 4,84 % | + 0,02 |
| 4,79 % | 4,84 % | — 0,05 |
| 4,80 % | 4,84 % | — 0,04 |

L'analyse démontrant que nous sommes en présence d'un corps pur, nous avons cherché à améliorer les rendements.

En utilisant :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Benzoyl-o-toluidine .....       | 2 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 3 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 10 gr. |
| Perhydrol .....                 | 3 gr.  |

Nous avons obtenu, après lavages et purification 2 gr. 65 d'un corps fondant à 175-176°. Le rendement était de 96,3 %.

Les proportions suivantes :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Benzoyl-o-toluidine .....       | 2 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 4 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 10 gr. |
| Perhydrol .....                 | 3 gr.  |

nous ont donné 2 gr. 55 d'un corps fondant à 176°, soit un rendement de 92,8 %.

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Benzoyl-o-toluidine .....       | 2 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 4 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr. |
| Perhydrol .....                 | 3 gr.  |

On obtient 2 gr. 25 d'un corps ayant un point de fusion de 174°-175°, soit un rendement de 85,5 %.

Il semblerait donc, d'après ces essais, que le rendement soit inversement proportionnel à la dilution, pour une même quantité d'acide bromhydrique.

Les dosages du Br et de l'N montrent donc que nous sommes en présence d'un composé monobromé que le point de fusion à 176° permet d'identifier avec le 6-bromo-benzoyl-toluidine.

## CHLORURATION

Dans le but d'obtenir un dérivé chloré, nous avons fait réagir en suivant la méthode habituelle :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Benzoyl-o-toluidine, P. F. 145° | 3 gr.  |
| HCl officinal.....              | 15 gr. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 15 gr. |
| Perhydrol .....                 | 5 gr.  |

Le dérivé benzoylé forme une croûte au-dessus du liquide ; le Cl, en se dégageant, soulève cette masse au dehors du milieu réactionnel ; aussi pour assurer la chloration nous avons été obligé d'agiter très souvent le mélange. Après vingt-quatre heures, le produit recueilli, lavé et séché, fondait à 143° ; il ne contenait pas de Cl.

Dans l'espoir d'obtenir un résultat, nous avons fait un autre essai en augmentant notablement la quantité d'HCl. Nous avons utilisé :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Benzoyl-o-toluidine .....       | 3 gr.  |
| HCl officinal.....              | 25 gr. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 25 gr. |
| Perhydrol .....                 | 6 gr.  |

La croûte, signalée précédemment, se forme aussi, et le même phénomène se produit entraînant les mêmes précautions. Après lavages et dessiccation, le produit obtenu fondait aussi à 143° et ne contenait pas de Cl.

Ces deux essais ayant été infructueux, nous nous sommes arrêté, et nous n'avons pas obtenu de dérivé chloré de la benzoyl-o-toluidine. .

## DÉRIVÉS DE L'ORTHOTOLUIDINE OBTENUS

Avec l'orthotoluidine nous avons préparé :

Deux dérivés monobromés de l'acétyl-o-toluidine :

La 5-bromo.

La 6-bromo.

Un dérivé chloré de l'acétyl-o-toluidine :

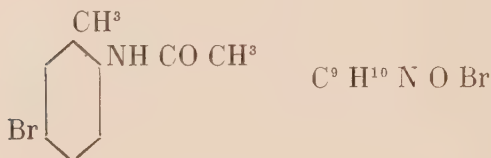
La 5-chloro.

Un dérivé monobromé de la benzoyl-o-toluidine :

La 6-bromo.

Nous n'avons pas obtenu de dérivés dihalogénés.

*5-bromo-acétyl-o-toluidine.*



Nous l'avons obtenue en aiguilles fines avec des reflets moirés ; ces aiguilles se groupent en amas pour former des lamelles.

Son point de fusion est de 156°-157°. Ce dérivé a un point de fusion de 156°-157° (WROBLEWSKY [54]), de 156°-157° (ALT [1]), de 156°-157° (NIEMENTOWSKI [33]), de 156°-157° (M<sup>lle</sup> RESSI et A. ORTODOCSU [42]), 156° (LEULIER [28]).

Elle est inodore, présente une saveur légèrement amère.

Très peu soluble dans l'eau à la température ordinaire, 1.000 parties d'eau en dissolvent 0 gr. 40 à 20°, assez facilement soluble dans l'eau bouillante. Soluble dans l'alcool à 95° à chaud, est peu soluble à froid, assez bien soluble dans l'éther ordinaire.

L'analyse donne :

*Dosage du Br.*

34,35 %  
34,61 % pour 35,08 de Br calculé.

*Dosage de l'N.*

6,08 %

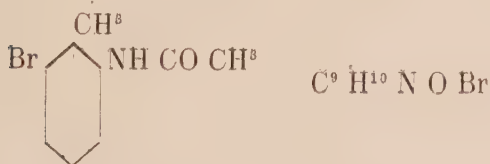
6,13 % pour 6,14 d'N calculé.

6,13 %

Nous l'avons obtenue avec des rendements, après purification, de :

70,6 %, 78,4 %, 75,3 %, 91,5 %.

*6-bromo-acétyl-o-toluidine.*



Elle s'est présentée sous forme de fines aiguilles blanches, soyeuses d'un demi à un centimètre de longueur, et groupées en éventail. Son point de fusion est de 158°-159°. Celui donné par les auteurs est de 158° (NOETING [35]), 163° (FRIEDLÄNDER, BRÜCKNER et DEUTSCH [16]), 154°-155° (COHEN et MILLER [12]).

Elle est inodore et insipide. Très peu soluble dans l'eau froide, 1.000 parties en dissolvent 0 gr. 35, elle est très soluble dans l'eau bouillante. Bien soluble dans l'alcool à 95° froid, elle l'est assez peu dans l'éther.

L'analyse a fourni comme :

*Dosage du Br.*

35,70 %

35,26 % pour 35,08 de Br calculé.

*Dosage de l'N.*

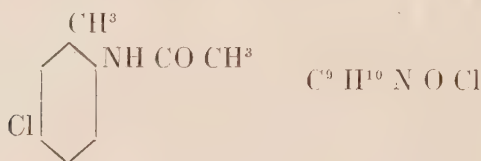
6,16 %

6,21 % au lieu de 6,14 chiffre théorique

6,12 %

Elle a été obtenue avec un rendement de 78,4 %.

*5-chloro-acétyl-o-toluidine.*



S'est présenté en petites aiguilles blanches, épaisses se réunissant en glomérules. Son point de fusion est de 138°-139°. Les auteurs signalent : 140° (CLAUS et STAPELBERG [11]), 140° (CHOTAWAY et ORTON [10]), 138° (LEULLIER [28]).

Il possède une légère odeur aromatique, mais il est insipide. Plus soluble dans l'eau que les deux dérivés bromés, 1.000 parties en dissolvent 0 gr. 90 à 20°, il est soluble dans l'eau bouillante et dans l'alcool à 95° ; il est peu soluble dans l'éther.

*Dosage du Cl.*

17,50 %  
18,90 % au lieu de 19,40 de Br théorique.

contient :

7,15 %

7,24 % d'N au lieu de 7,62 quantité calculée.

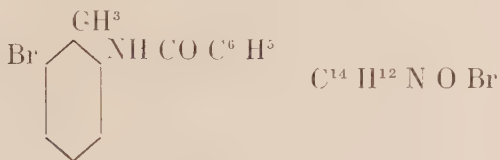
7,42 %

Les essais de rendements ont donné :

33 %, 73,1 %, 77,2 %,

donc rendements plus faibles que pour les dérivés bromés.

*6-bromo-benzoyl-o-toluidine.*



Nous l'avons obtenue en très petits cristaux blanc-rosé, très durs.

Le point de fusion a été de 175°-176°. COHEN et MILLER [12] donnent 176°-177°.

Elle est inodore et insipide. Extrêmement peu soluble dans l'eau à la température ordinaire, 0,09 ‰, elle est pratiquement insoluble dans l'eau bouillante. Elle est peu soluble dans l'alcool à 95°, l'éther et l'acétone.

L'analyse montre qu'elle renferme :

• 27,57 % de Br au lieu de 27,68 chiffre théorique.  
27,61 %

4,86 %

4,79 % d'N au lieu de 4,84.

4,80 %

Nous l'avons obtenue avec les rendements suivants :

80,2 %, 96,3 %, 92,8 %, 85,5 %.

Nous voyons donc que c'est la benzoyl-toluidine qui permet d'obtenir les meilleurs rendements.

## MÉTATOLUIDINE

### Acétylmétatoluidine.

Nous nous sommes servi du dérivé acétylé de la métatoluidine, préparé par nous et qui fondait à 64°.

## BROMURATION

Nous avons cherché d'abord à obtenir un dérivé monobromé.

### *Essai d'obtention d'un dérivé monobromé.*

A cet effet nous avons employé :

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| Acétyl-m-toluidine ..... | 3 gr.  |
| HBr à 90 %.....          | 3 gr.  |
| H <sup>2</sup> O .....   | 20 gr. |
| Perhydrol .....          | 2 gr.  |

Le mélange, fait avec les précautions indiquées dans le procédé de préparation générale, devient d'abord jaune, puis vire au blanc laiteux, tandis qu'un produit résineux se collecte à la surface. Au bout de douze heures, on perçoit une odeur de brome très nette et on arrête la réaction. Le produit obtenu est formé de petits cristaux rougeâtres, agglomérés par un corps résineux. Pour le purifier, on reprend le mélange par de l'acétone, une partie y est insoluble. Cette partie insoluble, recueillie, lavée et séchée, pesait 0 gr. 60, son point de fusion était de 162°-163°, soit le point de fusion du dibromé 4-5-acétyl-m-toluidine.

Le filtrat, additionné d'eau, laisse précipiter un corps huileux, brun. Ce corps repris par l'alcool y est en partie insoluble. La portion blanche, insoluble dans l'alcool, recueillie et lavée, fondait à 64° et ne contenait pas de Br. C'était de l'acétyl-m-toluidine.

La partie soluble dans l'alcool est récupérée après évaporation de ce dernier. Elle se présentait sous forme d'un goudron épais impossible à faire cristalliser.

Ces proportions nous avaient donc donné un mélange de dérivé dibromé, d'acétyltoluidine et d'un corps non défini, mais pas de dérivé monobromé. Nous avons fait alors un autre essai en diminuant la proportion d'acide bromhydrique dans l'espoir de préparer un monobromé. Voici cet essai :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Méta-acétyltoluidine .....      | 3 gr.  |
| HBr à 90 %.. (au lieu de 3 gr.) | 2 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr. |
| Perhydrol .....                 | 2 gr.  |

Le mélange devient d'abord blanc-laiteux, puis rouge orangé; tandis qu'il se précipite dans le sein de la liqueur un corps blanc. Le produit, recueilli et séché, fondait à 64°, ne contenait pas de Br, nous étions donc retourné à l'acétyl-m-toluidine. Ce coup-ci la quantité de Br était trop faible et il n'y avait pas eu de fixation. Il semblerait donc que la méthode ne permette d'obtenir que des dérivés dibromés, un mélange lorsque la quantité de Br est suffisante, et ne donne rien quand elle est insuffisante.

*Préparation d'un dérivé dibromé.*

Devant l'échec d'obtention de dérivés monobromés, nous avons cherché à obtenir les dérivés dibromés. Pour cela nous avons fait réagir :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Acétyl-m-toluidine .....        | 5 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 10 gr. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 50 gr. |
| Perhydrol .....                 | 7 gr.  |

L'acétyl-m-toluidine est délayée dans l'eau placée dans un Erlenmeyer. On ajoute l'HBr et, par petites portions, le perhydrol en agitant vivement. On laisse au repos douze heures.

Le corps saturé d'un gros excès de Br se présente sous forme d'un corps pâteux. On le lave à plusieurs reprises avec de l'eau distillée froide. Il n'a pas pu être purifié par la technique habituelle car il fond dans l'eau bouillante.

On le dissout dans l'acétone. Par addition d'un faible excès d'eau distillée, il se précipite un produit qui, recueilli sur un filtre, et lavé à l'eau distillée froide, se présente en fines aiguilles blanches groupées en amas. Nous l'appelons le corps A.

Dans le filtrat, l'addition d'une plus grande quantité d'eau distillée amène une nouvelle précipitation. Ce corps recueilli se présentait en petits cristaux agglomérés en masses légèrement rosées. Nous l'appelons le corps B.

*Nota.* — Cette préparation a été faite par M. SIMÉON, qu'il trouve ici nos remerciements.

Le corps A pesait après dessiccation..... 3 gr. 87

Le corps B pesait lui..... 1 gr. 67

Soit un rendement total de 72,4 %, calculé pour un dérivé dibromé.

*Identification du corps A.*

Le point de fusion de ce produit était 161°-162°.

L'analyse a donné :

*Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br    | Br %  | Br calculé<br>p. un dibromé |
|------------------------|-------------------------|-------|-------|-----------------------------|
| 0,343                  | 21,5                    | 0,172 | 50,14 | 52,11                       |
| 0,360                  | 23,5                    | 0,188 | 52,22 |                             |

*Dosage de l'N*

fait sur des prises d'essai de 0 gr. 5 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N        | N trouvé % | N calculé |
|-------------------------------------|----------|------------|-----------|
| 8,10                                | 0,002268 | 4,52       | 4,54      |
| 8,05                                | 0,00225  | 4,50       |           |
| 8,15                                | 0,00228  | 4,56       |           |

*Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 50,14 % | 52,11 % | —1,97  |
| 52,22 % | 52,11 % | +0,11  |

*Azote.*

|        |        |       |
|--------|--------|-------|
| 4,52 % | 4,54 % | —0,02 |
| 4,50 % | 4,54 % | +0,04 |
| 4,56 % | 4,50 % | +0,02 |

L'analyse ayant montré que nous sommes en présence d'un dérivé dibromé, fondant à 161°-162°, nous l'avons identifié au 4-5-dibromo-acétyl-m-toluidine qui, d'après NEVILE et WINTHER, fond à cette température [39].

Les autres essais de préparations nous ayant conduit sur ce corps, mais le produisant avec des rendements autres, nous croyons devoir placer ici nos expériences.

En utilisant :

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| Métacétyltoluidine .....         | 1 gr.    |
| HBr à 90 % .....                 | 2 gr.    |
| H <sup>2</sup> O distillée ..... | 4 gr.    |
| Perhydrol .....                  | 1 gr. 50 |

Le produit obtenu est formé d'un goudron agglutinant des cristaux. Le corps cristallisé est soluble dans l'acétone, tandis que le goudron se liquéfie très légèrement mais reste insoluble. Par filtration nous séparons ces deux corps. Le goudron, soluble dans l'alcool, a été repris par ce solvant mais, par évaporation, il retourne à l'état résineux. Par addition d'eau, l'acétone filtré laisse précipiter un corps blanc qui, recueilli, lavé, desséché, pesait 1 gr. 40. Le rendement, par cette voie, était de 64,60. Son point de fusion à 160°-161°, nous a fait penser être en présence du dérivé dibromé 4-5.

La 4-5-dibromo-m-acétyltoluidine avait déjà été signalée, par NEVILE et WINTHER [39], en 1880. Ces auteurs, en réduisant la metabromométanitroparabromotoluène, qui se présente en feuillets incolores fondant à 62°-63°, par du fer et de l'acide acétique, obtiennent la metabromoparabromotoluidine, cristallisée en aiguilles longues et incolores fondant à 58°-59°. Ce produit, traité à l'ébul-

lition pendant vingt-quatre heures avec de l'acide acétique, donne le dérivé acétylé fondant à 162°-163°.

Notre corps A peut donc être identifié au produit 4-5-dibromo-m-acétyltoluidine obtenu par ces auteurs.

### *Identification du corps B.*

Ce produit avait comme point de fusion 117°.

Analysé, il nous a fourni :

### *Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br    | Br % | Br calculé %<br>p. un dibromé |
|------------------------|-------------------------|-------|------|-------------------------------|
| 0,2662                 | 17,7                    | 0,141 | 53   | 52,11                         |
| 0,229                  | 15                      | 0,12  | 52,4 |                               |

### *Dosage de l'N*

sur des prises d'essai de 0 gr. 05 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N       | N %  | N calculé % |
|-------------------------------------|---------|------|-------------|
| 8,15                                | 0,00228 | 4,56 | 4,54        |
| 8,15                                | 0,00228 | 4,56 |             |
| 8,10                                | 0,00226 | 4,52 |             |

### *Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 53,00 % | 52,11 % | + 0,89 |
| 52,40 % | 52,11 % | + 0,29 |

### *Azote.*

|        |        |        |
|--------|--------|--------|
| 4,56 % | 4,54 % | + 0,02 |
| 4,56 % | 4,54 % | + 0,02 |
| 4,52 % | 4,54 % | + 0,02 |

Nous étions donc en présence d'un dibromé, fondant à 117°. La littérature chimique donne comme dibromo-

m-acétyltoluidine ayant un point de fusion semblable le dérivé 2-6 obtenu par OLLIVIER [40], mais NEVILE et WINTHER [39] donnent ce corps non acétylé comme fondant à 33°-35°.

En 1880, NEVILE et WINTHER [39] traitent une molécule de m-acétotoluidine par deux molécules de Br pendant plusieurs jours. En saponifiant à l'ébullition par la KOH alcoolique, ils obtiennent un mélange de monobromotoluidines, de dibromo et de tribromotoluidine. par distillation fractionnée, ils séparent le dérivé monobromé, et ils entraînent le tribromé par la vapeur d'eau. Des eaux-mères ils séparent deux dibromo-toluidines, l'une difficilement soluble dans l'alcool qui fond à 74°6-75°5 et le dérivé acétylé à 168°, l'autre très facilement soluble dans l'alcool et qui admet 33°-35° comme point de fusion. Ils font de ce dernier corps le dérivé 2-6-dibromo-m-toluidine.

OLLIVIER [40], en 1925, montre que si on brome en solution acétique, à froid de la méta-acétoluidine, on obtient un mélange dont on isole une partie soluble dans l'alcool, à point de fusion 172°. Les liqueurs-mères ne donnent pas de composé à point de fusion constant. Mais en enlevant le groupe acétyl aux portions fondant à 117°-118°, on obtient le dibromo 2-6 amino-toluène. Quant au produit obtenu par NEVILE et WINTHER, fondant à 33°-35°, ce serait simplement, d'après ces auteurs, qu'un eutectique des deux toluidines dibromées.

La méthode d'halogénéation, eau oxygénée-hydracide ne nous a donc pas permis de préparer de dérivé mono-

bromé de l'acétyl-m-toluidine, mais elle nous a donné deux dérivés dibromés isomères :

La 4-5-bromo-acétyl-m-toluidine.

La 2-6-bromo-acétyl-m-toluidine.

### CHLORURATION

Nous avons essayé de chlorer la m-acétyltoluidine. Nous avons fait deux séries d'essais. Chaque fois nous avons obtenu des produits impurs et incomplètement chlorés.

Voici nos essais :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| 1° Acétyl-m-toluidine .....     | 3 gr.  |
| HCl officinal.....              | 25 gr. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 15 gr. |
| Perhydrol .....                 | 5 gr.  |

Lorsque tous les réactifs sont en présence et après une agitation soignée, il y a dissolution. Au bout de quelques minutes on voit se déposer, au fond du récipient, un goudron épais. Recueilli après vingt-quatre heures de contact, ce goudron a été impossible à faire cristalliser.

Nous avons pensé que la quantité d'HCl était trop grande pour la dilution et que c'était à cet excès qu'étaient dus les phénomènes d'oxydation. Nous avons refait une expérience en diminuant HCl et en augmentant la dilution :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| 2° Acétyl-m-toluidine .....     | 3 gr.  |
| HCl officinal.....              | 20 gr. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr. |
| Perhydrol .....                 | 5 gr.  |

Après agitation soignée, tout se dissout. Au bout de quelques temps nous avons obtenu une petite quantité de produit fondant à  $95^{\circ}$  et qui ne contenait que 2 % de Cl.

Nous n'avons donc pas obtenu de dérivés chlorés de l'acétyl-m-toluidine,

### **Benzoyl-m-toluidine.**

### **BROMURATION**

La benzoyl-m-toluidine sur laquelle ont porté nos opérations, fondait à  $120^{\circ}$ .

#### *Préparation d'un dérivé monobromé.*

Dans un Erlenmeyer nous avons placé : 30 grammes d'eau et 3 grammes de m-benzoyltoluidine. Nous avons ajouté 4 grammes d'HBr à 90 % et fait tomber goutte à goutte, en agitant bien, 2 gr. 40 de perhydrol. Au bout de quelques instants, on note un dégagement de Br et il se développe au sein d'une liqueur orangée une masse jaune. Au bout de 12 heures, la masse est formée de petits cristaux jaunâtres, qui jetés sur un filtre de Buchner, se décolorent en partie par lavages à l'eau distillée.

Le produit ainsi obtenu, après dessiccation, pesait 4 gr. 20, soit un rendement de 100 %. Il fondait à  $84^{\circ}$ - $85^{\circ}$ . Après purification par l'alcool, le point de fusion s'est élevé à  $88^{\circ}$ - $89^{\circ}$ .

Le dosage opéré sur le produit brut (P. F. 84°-85°) a fourni les résultats suivants :

*Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé<br>p. un monobromé |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|-------------------------------|
| 0,319                  | 11                      | 0,088  | 27,58 | 27,68                         |
| 0,2794                 | 9,3                     | 0,0776 | 27,80 |                               |

*Dosage de l'N.*

sur des prises d'essai de 0 gr. 05 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N       | N %  | N calculé |
|-------------------------------------|---------|------|-----------|
| 8,6                                 | 0,00120 | 4,80 | 4,84      |
| 8,5                                 | 0,00119 | 4,76 |           |
| 8,6                                 | 0,00120 | 4,80 |           |

*Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 27,58 % | 27,68 % | —0,10  |
| 27,80 % | 27,68 % | +0,12  |

*Azote.*

|        |        |       |
|--------|--------|-------|
| 4,80 % | 4,84 % | —0,04 |
| 4,76 % | 4,84 % | —0,08 |
| 4,80 % | 4,84 % | —0,04 |

L'analyse montre donc que nous nous trouvions en présence d'un dérivé monobromé de la benzoyl-m-toluidine.

Le rendement ayant été quantitatif, et ayant en vue l'intérêt économique de la méthode, nous avons cherché à diminuer la quantité d'HBr employée, tout en conservant des rendements excellents.

Le mélange suivant :

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Métabenzoyltoluidine .....      | 1 gr.    |
| HBr à 90 %.. (au lieu de 1,50). | 1 gr.    |
| Eau distillée.....              | 10 gr.   |
| Perhydrol .....                 | 0 gr. 80 |

nous a donné, en suivant la technique précédente, un corps fondant à 85°-86° avec un rendement de 94,8 %. En employant la même quantité d'HBr, mais en diminuant la dilution, nous avons obtenu un rendement de 100 %.

|                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| Métabenzoyltoluidine ..... | 1 gr.                  |
| HBr à 90 %.....            | 1 gr.                  |
| H <sup>2</sup> O .....     | (au lieu de 10). 5 gr. |
| Perhydrol .....            | 0 gr. 80               |

ont fourni, avec le même procédé, 1 gr. 40 de produit fondant à 84°-85°. Il semble donc que ce soient les meilleures proportions à employer.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de bromé de benzoyl-m-toluidine signalé ; le dictionnaire de BEILSTEIN [3] lui-même est silencieux à leur sujet. Pour identifier ce dérivé, nous avons dû le saponifier, pour tomber sur la bromo-m-toluidine correspondante qui, elle, est connue.

Pour cela, nous avons chauffé, à l'ébullition et au réfrigérant ascendant, pendant 6 heures, 2 grammes de dérivé dissous dans 30 centimètres cubes d'alcool à 95 % et renfermant 1 gramme de NaOH. Le produit formé a été entraîné par la vapeur d'eau. L'entraînement est rapide. Nous avons obtenu un corps blanc, cristallisé en

petites aiguilles enchevêtrées, qui desséchées, pesaient 0 gr. 85 et fondaient à 76°-77°.

Un dosage de Br fait sur ce produit a donné :

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br trouvé | Br calculé<br>p. CH <sup>3</sup> C <sup>6</sup> H <sup>3</sup> NH <sub>2</sub> Br |
|------------------------|-------------------------|--------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 0,244                  | 12,6                    | 0,1008 | 41,31     | 43,01                                                                             |

Nous étions donc bien en présence d'une monobromo-métatoluidine. Son point de fusion à 76°-77° nous l'a fait identifier avec la 6-bromo-m-toluidine qui fond à 78°. Le dérivé benzoylé que nous avons obtenu était donc la 6-bromo-benzoyl-m-toluidine.

#### *Préparation d'un dérivé dibromé.*

A cet effet, 3 grammes de dérivé benzoylé sont délayés dans 20 centimètres cubes d'eau. On ajoute 6 grammes d'HBr à 90 % et par petites portions et en agitant 5 grammes de perhydrol. Au bout de quelques instants, tout se prend en masse. Au bout de 12 heures on a une masse cristalline nageant dans un liquide orangé, tandis que l'atmosphère du récipient est rougeâtre et dégage une forte odeur de Br. La masse pulvérisée au mortier est lavée à l'eau distillée. Après dessiccation, elle fondait à 90°-91°. Un dosage de Br fait sur ce produit pur montra qu'il ne contenait que 40 % de Br. Nous avons dû alors procéder à la purification. Le corps n'étant pas soluble dans l'eau bouillante, il n'a pas fallu songer à ce procédé. Nous l'avons lavé à plusieurs reprises avec de faibles quantités d'alcool à 60°, le produit étant assez peu soluble dans l'alcool de titre faible. Sous ce traitement, le corps, de rougeâtre qu'il était, devient rapide-

ment incolore. Nous avons terminé les lavages avec de l'eau distillée. Le produit obtenu, séché, pesait 3 gr. 90, soit un rendement de 74,6 %. Son point de fusion était à 105°-106°.

L'analyse donne :

*Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé<br>p. un dibromé |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|-----------------------------|
| 0,324                  | 17,5                    | 0,144  | 43,20 | 43,45                       |
| 0,262                  | 14,2                    | 0,1136 | 43,35 |                             |

*Dosage de l'N.*

sur des prises d'essai de 0 gr. 05 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N       | N %  | N calculé |
|-------------------------------------|---------|------|-----------|
| 6,65                                | 0,00186 | 3,72 | 3,79      |
| 6,80                                | 0,00190 | 3,80 |           |
| 6,85                                | 0,00191 | 3,82 |           |

*Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 43,20 % | 43,45 % | —0,25  |
| 43,35 % | 43,45 % | —0,10  |

*Azote.*

|        |        |       |
|--------|--------|-------|
| 3,72 % | 3,79 % | —0,07 |
| 3,80 % | 3,79 % | +0,01 |
| 3,82 % | 3,79 % | +0,03 |

L'analyse démontra donc que nous avons obtenu un dérivé dibromé. Mais les rendements pour une amide benzoïque nous ayant paru faibles, nous avons cherché à les améliorer.

Les proportions suivantes :

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Benzoyl-m-toluidine .....       | 1 gr.    |
| HBr à 90 %.....                 | 1 gr. 5  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 5 gr.    |
| Perhydrol .....                 | 1 gr. 50 |

ont donné, en suivant la même technique, 1 gr. 70 de produit fondant à 105°-106°. Ici aussi on note au cours de la réaction un fort dégagement de Br et une prise en masse. Le rendement était de 97,7 %.

Cherchant à obtenir un rendement théorique, comme pour le monobromé, nous avons fait un nouvel essai en augmentant les proportions d'HBr et de perhydrol.

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Métabenzoyltoluidine .....      | 1 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 2 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr. |
| Perhydrol .....                 | 2 gr.  |

Nous avons obtenu un corps fondant à 105°-106° après purification et pesant 1 gr. 70. Le rendement n'était pas augmenté, il restait de 97,70 %.

Comme pour le dérivé monobromé, la littérature chimique ne nous a pas fourni de renseignements, aussi avons-nous eu recours pour l'identifier à la saponification. Nous avons chauffé, à l'ébullition et au réfrigérant à reflux, pendant 8 heures, cette fois, 3 grammes de matières dissoutes dans 30 grammes d'alcool à 95° renfermant 1 gramme de NaOH. Par entraînement à la vapeur d'eau, nous avons obtenu la dibromo-m-toluidine corres-

pondante. Elle se présentait en lamelles nacrées fondant à 91°-91°5. Un dosage du Br fait sur ce produit a donné :

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé<br>p. CH <sup>3</sup> C <sup>6</sup> H <sup>2</sup> NH <sup>2</sup> Br <sup>2</sup> |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,205                  | 15,4                    | 0,1232 | 60,09 | 60,37                                                                                          |

Nous étions donc en présence d'un dibromo-m-toluidine fondant à 91°-91°5. Nous l'avons identifiée au dibromo-5-6-m-aminotoluène qui, d'après NEVILE et WINTHER [39] fond à 86°4. Le dérivé benzoylé que nous avons obtenu était de ce fait le 5-6-dibromo-m-benzoyltoluidine.

La bromuration de la benzoyl-m-toluidine nous a donc fourni :

- 1 dérivé monobromé.
- 1 dérivé dibromé.

## CHLORURATION

Nous avons fait la chloruration de la benzoyltoluidine, en suivant la technique exposée dans le mode de préparation générale.

Tous nos essais sont restés infructueux.

### Corps obtenus à partir de la métatoluidine.

L'acétyl-m-toluidine nous a permis d'obtenir :

- 2 dérivés dibromés.

La benzoyl-m-toluidine :

- 1 dérivé monobromé.
- 1 dérivé dibromé.

Nous n'avons pas pu préparer de monobromé du dérivé acétylé, ni aucun dérivé chloré des deux amides.

*Dibromo-2-6-acétyl-m-toluidine.*

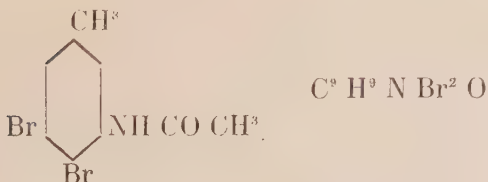


Se présente en petits cristaux légèrement rosés, groupés en amas. Point de fusion à 117°. (OLLIVIER [40] signale 117°-118°). Elle est inodore et a une saveur farineuse. Elle est peu soluble dans l'eau froide qui en dissout 0 gr. 03 pour 1000 parties d'eau à 20° ; elle est facilement soluble dans l'alcool à 95° froid, dans l'éther et est très soluble dans l'acétone.

Elle contenait : 53 % et 52,4 % de Br au lieu de 52,11 %, chiffre théorique, et 4,56 %, 4,56 %, 4,52 % d'N au lieu de 4,54 %.

Nous l'avons obtenue avec un rendement de 72.4 %.

*Dibromo-4-5-acétyl-m-toluidine.*



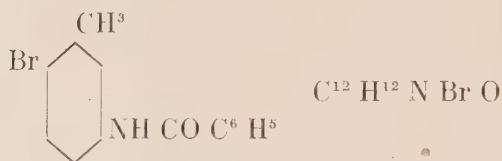
Se présente en fines aiguilles blanches groupées en amas. Par cristallisation dans l'alcool, on obtient de

grandes aiguilles fines groupées en pinceaux. P. F. de 162°-163° (NEVILE et WINTHER [39], 162°-163°).

Inodore et insipide. Très peu soluble dans l'eau à 20° : 0,02 %. Peu soluble dans l'alcool froid, mais soluble dans l'alcool chaud, elle est également peu soluble dans l'éther et l'acétone. Elle renferme 50,14 % et 52,22 % de Br au lieu de 52,11 % ; et 4,52 %, 4,50 %, 4,56 % d'N au lieu de 4,54 %, chiffre calculé.

Nous l'avons obtenue avec des rendements de 72,4 %, 73,4 %, 64,6 %.

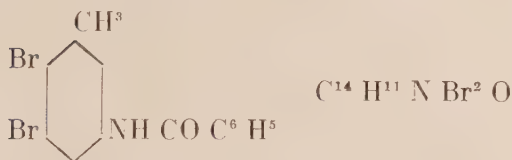
*6-bromobenzoyl-m-toluidine.*



Semble avoir été obtenue pour la première fois. Se présente sous forme d'un corps granuleux, à granulations dures, rosées. P. F. 88°-89°. Après saponification donne  $\text{CH}_3 \text{ C}^6 \text{H}^5 \text{ NH}_2 \text{ Br}$  : P. F. 78° (74°-75° d'après NEVILE et WINTHER [39]). Odeur piquante désagréable, insipide. Très peu soluble dans l'eau froide et dans l'eau bouillante. Soluble dans l'alcool froid et dans l'éther.

Contenait : 27,58 et 27,80 % de Br au lieu de 27,68 et 4,80 %, 4,76 %, 4,80 % d'N au lieu de 4,84 %, chiffre calculé. A été obtenue avec des rendements de 100 %, 95,4 %, 100 %.

5-6 dibromo benzoyl-m-toluidine.



N'est pas signalée par les auteurs classiques. Obtenue sous forme de cristaux rosés. Par cristallisation dans l'alcool sous forme de petits cristaux blancs brillants. P. F. 105°-106°. La  $\text{CH}_1^3 \text{C}^6 \text{H}^2_3 \text{NH}^2_3 \text{Br}^2_{5-6}$  correspondante fond à 91°-91°5. (NEVILE et WINTHER [39], 86°4). Odeur faible, mais désagréable. Pratiquement insoluble dans l'eau froide (0,29 ‰) et dans l'eau bouillante. Assez soluble dans l'éther, peu soluble dans l'alcool froid, bien soluble dans l'alcool chaud. Renfermait 43,20 % et 43,35 % de Br au lieu de 43,45 % et 3,72 %, 3,80 %, 3,82 % d'N pour 3,79 %. Préparée avec des rendements de 87,3 %, 74,6 %, 97,7 %, 97,7 %.

## PARATOLUIDINE

### Acétyl-paratoluidine.

Nos essais ont porté sur l'acétyl-paratoluidine, dont le point de fusion était de 153°.

## BROMURATION

La bromuration de l'acétyl-p-toluidine peut se faire par plusieurs méthodes. Elle semble avoir été faite pour la première fois par :

WROBLEWSKY [54] opère la bromuration de la paratoluidine, en 1873, de deux façons différentes.

Sa première technique consiste à faire agir du brome gazeux sur de l'acétyl-p-toluidine en suspension dans de l'eau.

Dans la deuxième, il fait agir les vapeurs de Br sur de l'acétyl-p-toluidine en solution dans de l'acide acétique à 50 %. Il obtient ainsi la 3-bromo-p-acétyltoluidine, dont le point de fusion est de 116°-117°.

CLAUS et STEINBERG <sup>(1)</sup> (voir fin de l'article Paratoluidine) préparent, en 1883, la m-bromo-p-toluidine, par bromuration de l'acéto-p-toluidine, qui cristallise dans le système rhomboédrique. Par saponification, ils tombent sur la m-bromo-p-toluidine, qui se présente en grands feuillets incolores, fondant à 26°.

BAMBERGER, BUSDORF et SZOLAYSKI <sup>(2)</sup>, en 1889, obtiennent par action de HBr sur le nitrosotoluène un mélange complexe. Ils font agir l'HBr, soit en solution aqueuse à 0°, soit en solution alcoolique. Du mélange obtenu, ils extraient en particulier des bromés de p-toluidine, dérivés bi et mono-halogénés. Le dérivé monobromé était la 3-bromo-p-toluidine qui, acétylée, fondait à 116°5-117°5.

#### *Essai de préparation d'un monobromé.*

Nous avons cherché à faire la bromuration de l'acétyl-p-toluidine par le mélange eau oxygénée-hydracide.

Pour cela, dans un Erlenmeyer en pyrex, nous avons placé 5 grammes d'acétyl-p-toluidine, et 30 grammes d'eau distillée. Après agitation soignée, nous ajoutons

6 grammes d'HBr à 90 % et goutte à goutte 5 grammes de perhydrol en agitant vivement. Le mélange se colore en jaune et on remarque une notable élévation de température. Au bout de quelques minutes, le mélange se prend en masse, et sitôt après l'excès de Br se dégage. On laisse au repos 12 heures. Au bout de ce temps, on pulvérise la masse au mortier, on la jette sur un filtre de BÜCHNER et on lave à l'eau distillée froide jusqu'à disparition de l'HBr des eaux de lavages. Après dessiccation, le produit pesait 4 gr. 90, soit un rendement de 64 % brut. Ce corps fondait à 113°-114°. Le composé bromé, signalé par la littérature, comme fondant à la température la plus voisine, était la 3-bromo-acétyl-paratoluidine, qui a un point de fusion de 117° ; nous avons pensé être en présence de ce corps, mais à l'état impur.

Pour le purifier, nous l'avons repris par un grand excès d'eau distillée bouillante, dans laquelle il est totalement soluble. Après refroidissement, il cristallise un corps en aiguilles blanches, soyeuses, qui desséchées, pesaient 3 grammes, d'où un rendement de 39 % et fondait de 117° à 118°.

L'analyse de ce produit a donné :

*Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé %<br>p. un monobromé |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|---------------------------------|
| 0,249                  | 10,9                    | 0,0872 | 34,21 | 35,08                           |
| 0,344                  | 15,05                   | 0,1204 | 35    |                                 |

*Dosage de l'N.*

sur des prises d'essai de 0 gr. 05 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N       | N %  | N calculé |
|-------------------------------------|---------|------|-----------|
| 11,05                               | 0,00399 | 6,18 |           |
| 11,15                               | 0,00312 | 6,24 | 6,14      |
| 11,10                               | 0,00310 | 6,20 |           |

*Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 34,21 % | 35,08 % | —0 87  |
| 35,00 % | 35,08 % | —0,08  |

*Azote.*

|        |        |       |
|--------|--------|-------|
| 6,18 % | 6,14 % | +0,04 |
| 6,24 % | 6,14 % | +0,10 |
| 6,20 % | 6,14 % | +0,06 |

L'analyse montrant que nous avions affaire à un corps pur nous avons cherché à améliorer les rendements.

Les proportions suivantes :

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Acétyl-p-toluidine ..... | 1 gr.   |
| HBr à 90 %.....          | 1 gr.   |
| H <sup>2</sup> O .....   | 4 gr.   |
| Perhydrol .....          | 0 gr. 6 |

nous ont donné un corps brut pesant 1 gr. 20, rendement de 78,4 %, qui fondait à 110°-111°. Par purification nous avons élevé le point de fusion à 117°, mais le produit ne pesait alors que 0 gr. 8 et le rendement était de 52,2 %.

Le mélange :

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Acétyl-p-toluidine ..... | 1 gr.    |
| HBr à 90 %.....          | 0 gr. 60 |
| H <sup>2</sup> O .....   | 10 gr.   |
| Perhydrol .....          | 0 gr. 60 |

produisit un corps qui, après purification, pesait 0 gr. 60, fondait à 117°. Le rendement était de 39,92 %. Nous avons pensé que la dilution avait diminué la quantité de Br libéré et qu'en abaissant cette dilution, nous obtiendrions un meilleur résultat. C'est ce que prouve l'essai suivant :

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Acétyl-p-toluidine ..... | 1 gr.    |
| HBr à 90 %.....          | 0 gr. 60 |
| H <sup>2</sup> O .....   | 4 gr.    |
| Perhydrol .....          | 0 gr. 60 |

Le rendement obtenu fut alors de 58,8 %.

Ainsi donc, l'analyse ayant montré que nous étions en présence d'un dérivé monobromé fondant à 117°-118°, nous l'avons identifié avec le 3-bromo-acétyl-p-toluidine qui, d'après les auteurs, fond à cette température.

*Essai de préparation d'un dérivé dibromé.*

A cet effet, nous avons fait agir :

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| Acétyl-p-toluidine ..... | 5 gr.  |
| HBr à 90 %.....          | 10 gr. |
| H <sup>2</sup> O .....   | 20 gr. |
| Perhydrol .....          | 20 gr. |

Au bout d'un certain temps, le mélange se prend en masse et l'atmosphère du récipient est colorée en jaune

orangé, à cause du grand excès de Br. Après purification, nous avons obtenu un corps fondant à 117° et pesant 6 gr. 60, soit un rendement de 83,5 %. Le point de fusion à 117°, nous a fait penser avoir préparé à nouveau la 3-monobromo-p-toluidine. Un dosage de Br fait sur le produit le démontra :

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé %<br>p. un monobromé |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|---------------------------------|
| 0,2816                 | 12,35                   | 0,0988 | 35,10 | 35,08                           |

C'était donc un monobromé et non un dibromé qui avait été préparé.

## CHLORURATION

Nous avons fait de nombreux essais de chloruration de l'acétyl-p-toluidine. Aucun ne nous a donné de résultats satisfaisants.

Voici nos essais et les résultats obtenus :

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Acétyl-p-toluidine .....        | 5 gr.   |
| HCl officinal.....              | 20 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr.  |
| Perhydrol .....                 | 7 gr. 4 |

Le corps se prend en masse au bout de 24 heures. Après plusieurs purifications, le point de fusion, qui était au début de 90°-91°, s'élève jusqu'à 111°-112°. Le dosage du Cl, opéré sur le produit desséché, donne 12 comme pourcentage au lieu de 19.

Un autre essai fait avec :

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Acétyl-p-toluidine .....        | 3 gr.   |
| HCl officinal.....              | 10 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr.  |
| Perhydrol .....                 | 4 gr. 5 |

donne un corps renfermant 10 gr. 50 % de Cl et tous nos essais de purification furent impuissants à élever le taux de Cl.

Le mélange suivant, de moindre dilution :

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Acétyl-p-toluidine .....        | 3 gr.   |
| HCl officinal.....              | 10 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 10 gr.  |
| Perhydrol .....                 | 3 gr. 5 |

produit un corps sans point de fusion net, même après purification et qui ne contenait que 6,5 % de Cl.

Nous avons alors augmenté la quantité d'HCl réactionnelle, afin d'avoir un gros excès de Cl. :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Acétyl-p-toluidine .....        | 3 gr.  |
| HCl officinal.....              | 20 gr. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr. |
| Perhydrol .....                 | 8 gr.  |

L'expérience, faite en suivant la technique générale, montre que le mélange se prend en masse, tandis qu'une forte odeur de Cl se dégage. On obtient des cristaux bruns, qui après purification, fondaient à 85°-86° et renfermaient 12 % de Cl.

Les produits obtenus par toutes ces préparations,

semblent être des mélanges formés de composés chlorés et non chlorés ayant les mêmes caractères de solubilité.

L'halogénéation de l'acétylparatoluidine par la méthode de LEULIER ne nous a donc donné que la 3-bromo-acétyl-p-toluidine.

### **Benzoyl-para-toluidine.**

#### **BROMURATION**

La bromuration de la benzoyl-p-toluidine fondant à 158° nous a conduit à la metabromoparabenzoyltoluidine qui avait déjà été obtenue par PINNOW [3], en 1891, par chauffage avec du chlorure de benzoyle de la m-bromo-p-tolylurée ; cette dernière se décompose en donnant du benzonitrile et de la benzoyl-m-bromo-p-toluidine fondant à 148°5. Il prépare la m-bromo-p-tolylurée en faisant agir du Br sur de la p-tolylurée en solution acétique. Il obtient ainsi, un mélange de divers dérivés bromés substitués, dont il sépare facilement la m-bromo-p-tolylurée par distillation fractionnée.

#### *Technique utilisée.*

Dans une première série de recherches, nous avons placé 5 grammes de p-benzoyltoluidine (P. F. 158°) dans 20 grammes d'eau distillée. Nous avons ajouté en agitant 4 grammes d'HBr à 90 % et goutte à goutte 3 grammes de perhydrol. Le mélange devient immédiatement jaune, et on note un fort dégagement de Br. La réaction s'emballant, nous l'avons ralentie par addition de 50 gr. d'eau distillée. Après 12 heures de repos, le produit solide recueilli, fut lavé et séché. Il fondait à 158° et ne

contenait pas de Br. Nous étions revenu à la benzoyltoluidine. Le même fait s'étant déjà produit lors de la bromuration de l'orthobenzoyltoluidine, nous avons comme pour celle-ci, augmenté la dose d'HBr.

Dans un nouvel essai de préparation, nous avons utilisé 3 grammes de parabenzoyltoluidine délayés dans 20 grammes d'eau. Nous avons ajouté 5 grammes d'HBr à 90 % et goutte à goutte 4 grammes de perhydrol. Le mélange devient jaune en même temps que le Br se dégage. Après 12 heures de repos, le corps a été jeté sur un filtre de Büchner, lavé à l'eau distillée et séché. Il pesait 4 gr. 15, soit un rendement brut de 100 %, et fondait à 144°-145°. Nous l'avons identifié avec le 3-bromo-p-benzoyltoluidine fondant à 147°. Le produit fut repris par un grand excès d'eau bouillante, dans laquelle il est insoluble. Par filtration, on obtient un corps en petits cristaux jaunâtre, pesant 3 gr. 60, soit un rendement de 87,5 %. Il fondait à 147°-148°. L'analyse montre qu'il était pur.

*Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé %<br>p. un monobromé |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|---------------------------------|
| 0,2462                 | 8,6                     | 0,0688 | 27,96 | 27,68                           |
| 0,272                  | 9,4                     | 0,0752 | 27,65 |                                 |

*Dosage de l'N.*

sur des prises d'essai de 0 gr. 05 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N       | N %  | N théorique |
|-------------------------------------|---------|------|-------------|
| 8,5                                 | 0,00238 | 4,76 | 4,84        |
| 8,6                                 | 0,00240 | 4,81 |             |
| 8,4                                 | 0 00235 | 4,70 |             |

| <i>Brome.</i> |         |        |
|---------------|---------|--------|
| Trouvé        | Calculé | Erreur |
| 27,96 %       | 27,68 % | + 0,28 |
| 27,65 %       | 27,68 % | + 0,03 |
| <i>Azote.</i> |         |        |
| 4,76 %        | 4,84 %  | — 0,08 |
| 4,81 %        | 4,84 %  | — 0,03 |
| 4,70 %        | 4,84 %  | — 0,14 |

Nous nous trouvons donc en présence d'un dérivé monobromé fondant à 147°-148°, facilement identifiable avec le 3-bromo-p-benzoyltoluidine. Nous avons cherché quelles étaient les proportions de réactif à employer pour avoir le plus économiquement possible le meilleur rendement.

C'est ainsi que :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Benzoyl-p-toluidine .....       | 1 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 2 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr. |
| Perhydrol .....                 | 2 gr.  |

nous ont donné 1 gr. 15 de produit fondant à 143°-144°, qui après purification, fournit 83,9 % comme rendement.

Tandis que :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Benzoyl-p-toluidine .....       | 1 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 1 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 20 gr. |
| Perhydrol .....                 | 1 gr.  |

n'a fourni que 1 gr. 10 de produit, soit un rendement de 80,4 %.

Les proportions qui paraissent les plus avantageuses sont :

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Benzoyl-p-toluidine .....       | 1 gr.    |
| HBr à 90 %.....                 | 1 gr. 50 |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 10 gr.   |
| Perhydrol .....                 | 1 gr. 50 |

qui donnent comme poids 1 gr. 20 et comme rendement 87,5 %.

Nous n'avons pas obtenu d'autre dérivé bromé de la parabenzoyltoluidine.

### CHLORURATION

De même que pour l'o et la m-benzoyltoluidine, nos essais de chloruration sont restés infructueux.

3 grammes de benzoyl-p-toluidine (P. F. 158°) sont ajoutés à une solution de 5 grammes de perhydrol dans 20 grammes d'eau. On fait tomber peu à peu en agitant vivement 20 grammes d'HCl officinal, en agitant vivement. Le produit insoluble se rassemble à la surface, mais ne se prend pas en masse. On agite de temps à autre pour homogénéiser le milieu. Au bout de 24 heures, le corps recueilli, desséché, fondait à 158°. Il ne contenait pas de Cl.

Nous avons refait l'opération en augmentant la quantité d'HCl, 25 grammes utilisés pour les mêmes doses. Au bout de 24 heures de contact, le corps obtenu fondait à 158°. Il ne contenait pas de Cl.

Nous avons borné là nos efforts, et nous n'avons pas de ce fait obtenu de dérivés de la p-benzoyltoluidine.

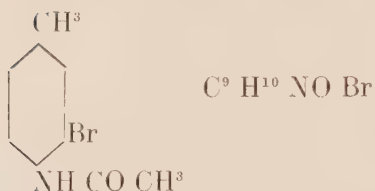
**Dérivés obtenus à partir de la paratoluidine.**

A partir de la paratoluidine nous avons préparé :

La 3-bromo-acétyl-p-toluidine ;

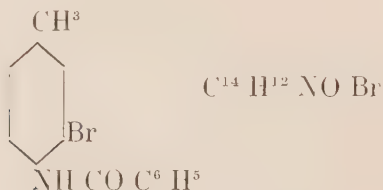
La 3-bromo-benzoyl-p-toluidine.

*3-bromo-acétyl-p-toluidine.*



Obtenue par cristallisation dans l'eau bouillante, elle se présente sous forme d'aiguilles blanches brillantes. P. F. 117° (116°5-117°5, BEMBERGER, BUSDORF et SZOLAYSKI<sup>(2)</sup>). Inodore, de saveur légèrement amère. Pas soluble dans l'eau froide, 0,05 %, soluble dans l'eau bouillante. Facilement soluble dans l'alcool froid et dans l'éther. Elle renfermait 34,21 % et 35 %, pour 35,08 % et 6,26 %, 6,22 %, 6,18 %, d'N au lieu de 6,14 % chiffre calculé. Nous l'avons obtenue dans nos divers essais avec des rendements en corps purs de 52,2 %, 58,8 %, 39,92 %, 39,92 %.

*3-bromo-benzoyl-p-toluidine.*



A été obtenue en petits cristaux très fins de coloration jaunâtre. Par cristallisation dans l'alcool, on obtient de longues aiguilles blanches groupées en pinceaux. P. F. 147°-148°. (PINNOW <sup>(3)</sup> 148°5). Inodore et insipide. Très faiblement soluble dans l'eau froide, 0,08 % à 20°, et dans l'eau bouillante. Peu soluble dans l'alcool froid, bien soluble dans l'alcool chaud, peu soluble dans l'éther. Elle renfermait 27,96 % de Br et 27,65 %, pour 27,68 % chiffre théorique, et 4,76 %, 4,81 %, 4,70 % d'N au lieu de 4,84 %.

Nous l'avons préparée avec des rendements de 87,5 %, 80,4 %, 87 % et 83,9 %.

#### RÉFÉRENCES.

- (1) CLAUS et STEINBERG. — Sur l'influence du sodium et de l'iodure de méthyle sur la m-bromo-p-toluidine, acétobromo-p-toluidine et la diméthyl-p-bromophénylamine, en solution dans l'éther. (*D. Chem. G.*, 1883, t. XVI, p. 913-915.)
- (2) BAMBERGER, BUSDORF et SZOLAYSKI. — Sur l'action de l'HCl et de l'HBr sur le nitrosotoluène. (*D. Chem. G.*, 1889, t. XXXII, p. 210-220.)
- (3) PINNOW. — Sur l'action de l'acide chlorobenzène ou chlorique sur la para-homobenzène-amidoxine, benzénylamidoxine et sur la phényléthylamidoxine. (*D. Chem. G.*, 1891, t. XXIV, p. 4167-4173.)



## CHAPITRE IV

---

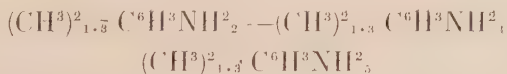
### HALOGÉNATION DE LA MÉTAXYLIDINE

---

- I. — *Séparation des métaxylidines.*
  - II. — *Acétylation de la métaxylidine asymétrique.*
  - III. — *Halogénéation de la métaxylidine asymétrique.*
  - IV. — *Etude du dérivé bromé obtenu.*
- 

#### SÉPARATION DES MÉTAXYLIDINES

La matière première utilisée était de la métaxylidine du commerce, dont nous donnons les caractères physiques dans les préliminaires. Cette métaxylidine renferme les trois métaxylidines isomériques :



La littérature chimique indique plusieurs méthodes de séparation des m-xylidines, et de la m-xylidine asymétrique  $(\text{CH}^3)^3_{1,3} \text{C}^6\text{H}^3\text{NH}^2_4$  de ce mélange.

BOGART, WIGGINS et SINCLAIR [6] donnent un procédé pour séparer la m-xylidine asymétrique d'un mélange de métaxylidine et de paraxylidine. Ils transforment pour cela les xylidines en chlorhydrates, et ils chauffent le mélange de chlorhydrates dans une solution de formaldé-

hyde pendant plusieurs heures à 70°-100°. La paraxyldine est transformée en 4-4'-diamino, 2-5, 2'-5'-tétraméthylidiméthylméthane, seule la m-xyldine asymétrique ne subit aucun changement : elle peut alors être entraînée par la vapeur d'eau après saturation par un alcali.

NOELTING, WITT et FOREL [38] séparent la m-xyldine asymétrique de la xyldine commerciale en traitant cette dernière par de l'oléum. On jette le mélange dans de l'eau distillée et on chauffe. Le m-xyldine, donnant avec les acides minéraux des sels peu solubles dans l'eau chaude, précipite à l'état de sulfate.

HODGKINSON et LIMPACH [22] utilisent la facile cristallisation de l'acétate de m-xyldine asymétrique, tandis que les autres acétates des métaxyldines sont difficiles à faire cristalliser. En traitant quatre parties de métaxyldine du commerce avec une partie d'acide acétique glacial et en filtrant après vingt-quatre heures, on sépare l'acétate de m-xyldine asymétrique.

C'est ce procédé que nous avons employé.

Nous avons traité 30 grammes de métaxyldine du commerce par 7 gr. 50 d'acide acétique glacial. Il se forme au sein de la masse de très grands cristaux bruns-noirâtres. Après agitation, nous avons laissé reposer le tout vingt-quatre heures. Au bout de ce temps, les cristaux se sont dissous et nous n'avions plus dans le récipient qu'une liqueur sirupeuse, rouge-noirâtre. Cette liqueur a été reprise par un très grand excès d'eau distillée bouillante. Nous avons filtré sur un double filtre mouillé pour retenir une partie de l'huile. Le filtrat obtenu est encore coloré en jaune-rouge ; sur le filtre il reste une petite quantité de produit liquide. Après refroi-

dissement, le filtrat ne présente aucune précipitation l'acétate de m-xylidine étant bien soluble dans l'eau. Nous avons réduit au bain-marie de moitié environ le volume de la solution. Nous avons alors obtenu par refroidissement de très grandes aiguilles fortement colorées en brun et humectées d'acétates liquides des autres m-xylidines. Après une décantation prolongée, ces aiguilles ont été recueillies. Une partie de celles-ci, nous a servi directement à l'acétylation, l'autre a été purifiée. A cet effet nous l'avons reprise deux fois de suite par une faible quantité d'eau bouillante, après filtration et refroidissement, nous avons obtenu de petites aiguilles rosées fondant à  $120^{\circ}$  et qui étaient de l'acétate de m-xylidine asymétrique :  $\text{CH}^3\text{COOH}$ ,  $(\text{CH}^3)^2_{1,3}$   $\text{C}^6\text{H}^3\text{NH}^2_4$ .

### ACÉTYLATION

L'halogénéation ayant été faite sur l'acétyl-m-xylidine asymétrique, nous avons acétylé la m-xylidine asymétrique que nous venions de séparer. L'acétylation peut se faire par plusieurs procédés.

GENZ [19], en 1869, annonce que si l'on met en présence des quantités sensiblement égales de métaxylidine et d'acide acétique glacial, et que si l'on porte le tout à l'ébullition pendant deux jours dans un récipient attelé à un réfrigérant de température de plus en plus basse, on obtient de l'acétyl-m-xylidine. Ce corps est peu soluble dans l'eau froide, mais bien soluble dans l'eau bouillante. Par refroidissement d'une solution dans l'eau bouillante, on obtient des aiguilles d'un blanc éclatant, fondant à  $112^{\circ}$ - $113^{\circ}$ . Elles sont facilement solubles dans l'alcool et

dans l'éther. Par action d'une lessive alcaline à chaud, elles donnent de la métaxylidine et de l'acétate correspondant.

WILLEGERODT et SCHMIERER [51] la préparent, en 1905, de la façon suivante : 100 grammes de métaxylidine sont chauffés avec 15 grammes d'acide acétique glacial pendant une heure au réfrigérant ascendant. En chassant l'excès de  $\text{CH}^3\text{—COOH}$ , la masse se prend en cristaux. Après plusieurs cristallisations dans l'eau alcoolisée, on obtient un produit fondant à  $127^{\circ}\text{--}128^{\circ}$ , et qui, par cristallisations dans l'alcool, se présente en longues aiguilles plates.

PAWLEWSKI [41], en 1902, acétyle les amines aromatiques et quelques dérivés aminés au moyen de l'acide thioacétique. Dans quelques cas, le dérivé obtenu est additionné d' $\text{H}^2\text{S}$ . L'auteur fait réagir directement l'acide thioacétique sur la m-xylidine. La réaction se fait d'elle-même très rapidement.

A. et L. LUMIÈRE et BARBIER [29], en 1905, font l'acétylation de la m-xylidine par l'anhydride acétique en solution aqueuse. Ces auteurs montrent que l'anhydride acétique est soluble dans l'eau froide et que cette solution peut se prêter aux réactions d'acétylation. Ils donnent deux techniques d'acétylation :

1° L'acétylation se fait en solution aqueuse. On agite 1,2 molécule d'anhydride acétique avec 120 centimètres cubes d'eau froide, et cette solution est agitée avec une molécule de xylidine. On obtient immédiatement un précipité d'acétylxylidine. Il se produit en même temps une sensible élévation de température.

2° L'acétylation se fait, dans cette deuxième méthode,

sur le corps préalablement dissous dans l'acide acétique étendu. On arrive sensiblement au même résultat qu'avec la première technique : soit 94 % comme rendement.

*Technique utilisée.*

Nous avons préparé l'acétyl-métaxylidine asymétrique au moyen de l'anhydride acétique que nous avons fait agir directement sur l'acétate.

A 10 grammes d'acétate de m-xylidine, nous avons ajouté, par fractions et en agitant vivement, 8 grammes d'anhydride acétique (soit un léger excès sur la quantité théorique). La réaction est très exothermique, et le mélange se prend rapidement en une masse blanc rosé. Nous avons porté, alors, le tout au bain-marie bouillant pendant une demi-heure. Au bout de ce temps, on détruit l'excès d'anhydride acétique par addition d'eau distillée. L'acétyl-xylidine produite, qui s'était liquéfiée par la chaleur, précipite. Le corps ainsi obtenu est lavé plusieurs fois à l'eau distillée froide, puis repris par un excès d'eau distillée bouillante. Après filtration et refroidissement, il cristallise un corps en aiguilles blanc-rosé, très fines et très brillantes. Ces aiguilles, séchées à 100°, pesaient 6 gr. 40, soit un rendement de 55,2 %. Leur point de fusion était de 130°-131°. Elles étaient peu solubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau bouillante, bien solubles dans l'alcool et dans l'éther. Nous étions en présence de l'acétyl-m-xylidine asymétrique



En reprenant encore une fois ces aiguilles par de l'eau

bouillante, on obtient des aiguilles blanches, soyeuses, fondant à 128°.

## BROMURATION

La bromuration de la m-xylidine asymétrique peut également se faire par plusieurs procédés :

GENZ [19], en 1869, brome la m-xylidine en agitant une solution très étendue d'acétyl-m-xylidine avec de l'eau de Br jusqu'à ce que le mélange devienne jaune. Il se sépare un résidu rougeâtre formé de bromo-acétyl-xylidine impur. Repris par l'eau bouillante, ce résidu laisse précipiter des aiguilles blanches brillantes.

NOELTING, BRAUN et THESMAR [36] identifient ce corps, obtenu par GENZ, en 1901, avec la 6-bromo-m-xylidine, qu'ils préparent en chauffant la 6-bromoxylidine avec de l'acide acétique glacial. Pour obtenir la 6-bromo-m-xylidine asymétrique ils partent de la  $(\text{CH}^3)^{2}_{1.3} \text{C}^6\text{H}^3\text{NO}^2_4\text{NH}^2_6$  qu'ils broment à l'état de sulfate par du  $\text{CuBr}^2\text{KBr}$ , ce qui donne la  $(\text{CH}^3)^{2}_{1.3} \text{C}^6\text{H}^2\text{NO}^2_4\text{Br}_6$ . Ce corps, après diazotation et réduction, donne la 6-bromo-acétyl-m-xylidine qui, acétylé, fond à 168°-169°.

K. FRIÈS [17], en 1906, par action du Br sur une solution refroidie d'acétyl-xylidine dans de l'acide acétique, obtient un mélange de dérivés monodi et tribromés. Parmi les dérivés monobromés en même temps que le 6, on trouve du 5 et du 3-monobromo-acétyl-xylidine. Cet auteur montre lorsqu'on agit en présence de  $\text{SO}^1\text{H}^2$  que la quantité de monobromo formé augmente, et que lorsqu'on brome avec deux molécules de Br en solution acide, la deuxième molécule réagit très lentement ; on

obtient de bons résultats en ajoutant de l'acétate de soude anhydre, le dérivé dibromé se forme alors presque quantitativement.

*Technique utilisée.*

Dans un Erlenmeyer nous avons placé 3 grammes d'acétyl-m-xylidine, fondant à 130°-131°, et 60 centimètres cubes d'eau. Nous avons ajouté 9 grammes d'HBr à 90 % et, goutte à goutte, 7 grammes de perhydrol en agitant vivement. Le mélange devient rapidement jaune et se fonce de plus en plus vers l'orangé. Au bout de quelques temps, il se précipite une masse au sein du liquide. Cette masse augmente lentement de volume. On laisse au repos douze heures. Au bout de ce temps, le produit qui s'est formé est lavé à l'eau distillée froide plusieurs fois. Il a une consistance molle due à l'excès d'HBr qu'il contient. Ce produit a été dissous dans l'acétone et, après filtration de la liqueur obtenue, on précipite le corps par addition d'eau distillée. Le précipité coloré en jaune est lavé sur un filtre, jusqu'à décoloration complète. Après dessiccation, le corps se présentait en petits cristaux blancs pesant 3 gr. 90, soit un rendement de 87,8. Il fondait à 168°-169°, point de fusion signalé par les auteurs comme étant celui du 6-bromo-m-acétyl-xylidine.

L'analyse nous a donné :

*Dosage du Br.*

| Prise d'essai<br>en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br     | Br %  | Br calculé %<br>p. un monobromé |
|------------------------|-------------------------|--------|-------|---------------------------------|
| 0,383                  | 15,75                   | 0,126  | 32,82 | 33,05                           |
| 0,258                  | 10,8                    | 0,0864 | 33,10 |                                 |

*Dosage de l'N.*

Sur des prises d'essai 0 gr. 05 :

| So <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/50 | N       | N %  | N calculé % |
|-------------------------------------|---------|------|-------------|
| 10,00                               | 0,0028  | 5,60 |             |
| 10,00                               | 0,0028  | 5,60 | 5,78        |
| 10,05                               | 0,00289 | 5,62 |             |

*Brome.*

| Trouvé  | Calculé | Erreur |
|---------|---------|--------|
| 32,82 % | 33,05 % | —0,23  |
| 33,10 % | 33,05 % | +0,05  |

*Azote.*

|        |        |       |
|--------|--------|-------|
| 5,60 % | 5,78 % | —0,18 |
| 5,60 % | 5,78 % | —0,18 |
| 5,62 % | 5,78 % | —0,16 |

L'analyse montre donc que nous nous trouvons en présence d'un corps pur. Nous avons cherché si d'autres proportions de réactifs n'étaient pas susceptibles d'améliorer le rendement.

Nous avons utilisé :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Acétyl-m-xylidine .....         | 1 gr.  |
| HBr à 90 %.....                 | 3 gr.  |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 10 gr. |
| Perhydrol .....                 | 2 gr.  |

Lorsque tous ces produits sont en présence, la liqueur s'éclaircit tandis qu'il précipite une masse au sein du liquide. Au bout de 12 heures, le produit est sous forme d'un goudron qui, dissous dans l'acétone et précipité

par l'eau, donne, après lavages et dessiccation, un produit fondant à 169° et pesant 1 gr. 20, soit un rendement de 81 %.

M. SIMÉON utilise les proportions suivantes :

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Acétyl-xylidine .....           | 5 gr.  |
| HBr à 48 %.....                 | 20 gr. |
| H <sup>2</sup> O distillée..... | 60 gr. |
| Pérhydrol .....                 | 6 gr.  |

Le produit a été dissous dans un grand excès d'eau bouillante. Tout n'était pas soluble. Après filtration, sur un filtre à filtration chaude, il cristallise un corps légèrement rosé, qu'il appelle le corps A et pesait 1 gr. 62. Le résidu non soluble a été dissous par l'acétone et précipité par addition d'eau. Après séchage et dessiccation, il pesait 1 gr. 50. C'est le corps B.

L'analyse ayant montré que ces deux corps étaient des monobromés, le rendement total était de 41,8 %.

#### *Analyse du corps A.*

Son point de fusion n'était pas fixe, il fondait à 124°-128°.

Le dosage du Br donne :

| P. essai en g. | No <sup>3</sup> Ag N/10 | Br    | Br %  | Br trouvé % |
|----------------|-------------------------|-------|-------|-------------|
| 0,2014         | 8,4                     | 0,067 | 33,24 | 33,05       |
| 0,2652         | 11,0                    | 0,088 | 33,18 |             |

Ce produit semble donc être un monobromé, mais aucun des trois monobromés possibles fond à cette tem-

pérature. Nous nous trouvions donc en présence d'un mélange de monobromés. Nous avons cherché à les isoler, mais tous les procédés que nous avons essayés : dissolution dans l'éther, l'alcool, l'acétone, l'eau à diverses températures, entraînement par la vapeur d'eau, n'ont rien donné.

#### *Analyse du corps B.*

Il fondait à 168°-169°. Le dosage du Br montre qu'il renferme 33,58 de Br %. Il était donc identique au corps que nous avons préparé par les méthodes précédentes et nous l'avons identifié au 6-bromo-acétyl-m-xylidine asymétrique.

### CHLORURATION

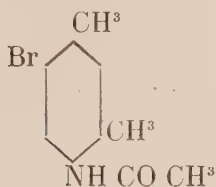
Nous avons fait une tentative de chloruration de l'acétyl-m-xylidine.

Dans un Erlenmeyer nous avons placé 2 grammes d'acétyl-m-xylidine que nous avons délayés dans 10 grammes d'eau. Nous avons ajouté 10 grammes d'HCl officinal et 2 gr. 5 de perhydrol en agitant vivement. Le mélange ne se prend pas en masse. On agite de temps à autre. Au bout de vingt-quatre heures, on trouve un produit formé de petits cristaux blancs très brillants. Après lavages et dessiccation, fondait à 129°-130°. Le corps n'était pas chloré. Nous n'avons pas obtenu de dérivé chloré.

Corps obtenu à partir de la m-xylidine asymétrique.

L'halogénéation de la m-xylidine asymétrique ne nous a fourni que la

*6-bromo-acétyl-m-xylidine asymétrique.*



Précipitée par l'eau de sa solution dans l'acétone, elle est cristallisée en fins cristaux. Par évaporation de sa solution alcoolique, on l'obtient en fines aiguilles blanches brillantes. P. F. 168°-169°. NOELTING, BRAUN et THESMAR [36] P. F. 168°-169°). Inodore et insipide, elle est presque insoluble dans l'eau froide (0,07 ‰ à 20°) et dans l'eau bouillante. Très peu soluble dans l'éther et l'alcool froid, elle est soluble dans l'alcool chaud. Elle renfermait 33,82 % et 33,10 % de Br au lieu de 33,05 % chiffre théorique ; et 5,60 %, 5,60 %, 5,62 % d'N % ou lieu de 5,78 %. Nous l'avons dans nos divers essais, obtenue à des rendements de 87,8 %, 81 % et 41,8 %.

---



## CHAPITRE V

---

### ÉTUDE DE LA SOLUBILITÉ DANS L'EAU DES COMPOSÉS OBTENUS

---

Nous avons déterminé le coefficient de solubilité dans l'eau, à la température ordinaire, des dérivés halogénés que nous avons préparés.

Pour cela, nous avons placé dans un Erlenmeyer 50 centimètres cubes d'eau distillée, dans laquelle nous avons ajouté 0 gr. 50 environ du corps à étudier. Ce récipient a été placé dans un local, à la température de 20° C. Nous avons laissé le mélange en contact pendant douze heures, en agitant fréquemment. Au bout de ce temps, nous avons jeté le contenu de l'Erlenmeyer sur un filtre. Dans un cristalliseur taré, après avoir été préalablement séché à l'étuve réglée à 100° pendant vingt minutes et refroidi par un séjour suffisant au vide sulfurique, nous avons introduit 20 centimètres cubes de filtrat. Le cristalliseur et son contenu sont placés au bain-marie bouillant jusqu'à évaporation à siccité, puis à l'étuve à 100°, jusqu'à poids constant. Par différence, entre la tare du cristalliseur et son nouveau poids, nous avons la masse du corps dissous par 20 centimètres cubes d'eau distillée. En raison de la faible solubilité des composés, nous

avons rapporté le coefficient de solubilité à 1.000 d'eau distillée.

Voici les résultats obtenus pour les dérivés de l'ortho-toluidine :

5-bromo-acétyl-toluidine :

20 centimètres cubes en dissolvent 0 gr. 008.

D'où :

Coefficient de solubilité dans l'eau à 20° de 0,40 ‰.

6-bromo-acétyl-o-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 007.

Coefficient de solubilité dans l'eau à 20° de 0,35 ‰.

5-chloro-acétyl-o-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 018.

Coefficient de solubilité dans l'eau à 20° de 0,90 ‰.

6-bromo-benzoyl-o-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 0018.

Coefficient de solubilité dans l'eau à 20° de 0,09 ‰.

En ce qui concerne les dérivés de l'o-toluidine, il semble donc que la présence du radical benzoyl diminue la solubilité dans l'eau : 6-bromo-acétyl-toluidine 0,35 ‰, le 6-bromo-benzoyl 0,09 ‰.

Les dérivés de la m-toluidine :

2-6-dibromo-acétyl-m-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 0007.

Coefficient de solubilité dans l'eau à 20° de 0,034 ‰.

4-5-dibromo-acétyl-m-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 0004.

Coefficient de solubilité de 0,02 ‰.

6-bromo-benzoyl-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 005.

Coefficient de solubilité de 0,25 ‰.

5-6-bromo-benzoyl-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 0058.

Coefficient de solubilité de 0,29 ‰.

Les dérivés benzoylés paraissent les plus solubles dans ce cas :

Dérivés de la paratoluidine :

3-bromo-acétyl-para-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 001.

Coefficient de solubilité de 0,05 ‰.

3-bromo-benzoyl-p-toluidine :

20 centimètres cubes dissolvent 0 gr. 0017.

Coefficient de solubilité de 0,085 ‰.

Pour les dérivés de la paratoluidine, il semble qu'il y ait sensiblement égalité entre les dérivés acétylés et benzoylés.

Tous ces dérivés sont extrêmement peu solubles dans l'eau à la température ordinaire.

**Liste des dérivés halogénés obtenus jusqu'à ce jour  
par la méthode du Professeur Leulier.**

En 1923, dans sa thèse de pharmacien supérieur, M. le Professeur LEULIER [28] indique qu'il avait obtenu :

Le dérivé chloré de la phloroglucine.

La 2-chloro-4-nitraline.

La 2-chloro-4-nitraméthylaniline.  
La 2-6-dichloro-4-nitraméthylaniline.  
Un dérivé chloré de l'antipyrine.  
Le dérivé tribromé de la phloroglucine.  
La 4-bromo-acétanilide.  
Une dibromo-acétyl-o-nitraniline.  
La 2-bromo-acétyl-p-nitraniline.  
La 2-6-dibromo-acétyl-p-nitraniline.  
Un monobromo-acétyl-p-nitraméthylaniline.  
Un dibromo-acétyl-p-nitraméthylaniline.  
Une monobromo-antipyrine.  
Une dibromo-antipyrine.  
Un dérivé di-iodé de l'hexaméthylène-tétramine.

En 1924 [28], le même auteur décrit :

La métachloro-acétanilide.  
La chloramétanitraneline.  
La 2-6-dichloro-p-nitraniline.  
La chloro-dinitraniline.  
Une chloro-isatine.  
La 5-chloro-acétyl-orthotoluidine.  
La 3-chloro-5-nitrotoluidine.  
Une chloro-phénacétine.  
La 5-bromo-acétyl-o-toluidine.  
La 3-bromo-5-nitro-o-toluidine.

PINET [42], en 1927, obtient :

L'acide 5-chloro-orthoxybenzoïque.  
L'acide 3-5-dichloro-o-oxybenzoïque.  
L'acide 5-bromo-o-oxybenzoïque.  
L'acide 3-5-dibromo-o-oxybenzoïque.

L'acide trichloro-métoxybenzoïque.  
L'acide tribromo-métoxybenzoïque.  
L'acide 3-chloro-paraoxybenzoïque.  
L'acide 3-5-dichloro-p-oxybenzoïque.  
L'acide 3-bromo-p-oxybenzoïque.  
L'acide 3-5-dibromo-p-oxybenzoïque.

DINET [14], la même année, donne :

Le trichloro-phénol.  
Le tribromo-phénol.  
Le monobromo- $\beta$ -naphtol.  
La 3-bromo-acétyl- $\alpha$ -naphtylamine.  
La 1-bromo-acétyl- $\beta$ -naphtylamine.  
Une pentabromo-quinoléine.  
L'acide 3-5-dibromo-p-aminobenzoïque.  
Une monobromo-anesthésine.  
Un monobromo-scuroforme.

DENOYEL [13], en 1929, décrit :

Un bromé de bromhydrate d'atropine (dibromé)  
Un bromé de bromhydrate de cocaïne (dibromé).  
Un bromé de bromhydrate de quinine (tétrabromé).  
Un bromé de bromhydrate de spartéine (tribromé).  
Un bromé de bromhydrate de strychnine (monobromé).  
Trois bromés de bromhydrate de quinine (monobromé et dibromé).  
Un bromé de bromhydrate d'héroïne (monobromé).  
Un bromé de bromhydrate de novocaïne (dibromé).

DREYFUSS [15], en 1929 :

Un monobromé de l'acide para-amino-phényl-arsinique.

Un dibromé de l'acide p-amino-phényl-arsinique.

La tribromo-aniline.

Un monobromé de l'acide métanitro-para-oxy-phényl-arsinique.

Un monobromé de l'acide métanitro-para-amino-phényl-arsinique.

En 1930 :

La 5-chloro-acétyl-o-toluidine.

La 5-bromo-acétyl-o-toluidine.

La 6-bromo-acétyl-o-toluidine.

La 2-6-dibromo-acétyl-m-toluidine.

La 4-5-dibromo-acétyl-m-toluidine.

La 3-bromo-acétyl-p-toluidine.

La 6-bromo-acétyl-métaxylidine asymétrique.

La 6-bromo-benzoyl-o-toluidine.

La 6-bromo-benzoyl-m-toluidine.

La 5-6-dibromo-benzoyl-m-toluidine.

La 3-bromo-benzoyl-p-toluidine.

---

## CONCLUSIONS

---

1° L'emploi de l'anhydride acétique et de l'anhydride benzoïque nous a permis de préparer les amides des toluidines et de la métaxyldine asymétrique d'une façon pratique et avec des rendements acceptables. La métaxyldine asymétrique doit être, au préalable, séparée du mélange d'isomères sous forme d'acétate.

2° Par la méthode de LEULIER, nous avons obtenu, avec de bons rendements les dérivés ci-après :

|                                            |                       |
|--------------------------------------------|-----------------------|
| La 5-monobromo-acétyl-orthotoluidine.....  | R <sup>t</sup> 91,5 % |
| La 6-monobromo-acétyl-orthotoluidine.....  | R <sup>t</sup> 78,4 % |
| La 5-monochloro-acétyl-orthotoluidine..... | R <sup>t</sup> 77,2 % |
| La 6-monobromo-benzoyl-orthotoluidine....  | R <sup>t</sup> 96,3 % |
| La 2-6-dibromo-acétyl-métatoluidine.....   | R <sup>t</sup> 72,4 % |
| La 4-5-dibromo-acétyl-métatoluidine.....   | R <sup>t</sup> 73,4 % |
| La 6-monobromo-benzoyl-métatoluidine....   | R <sup>t</sup> 100 %  |
| La 5-6-dibromo-benzoyl-métatoluidine.....  | R <sup>t</sup> 97,7 % |
| La 3-monobromo-para-acétyl-toluidine.....  | R <sup>t</sup> 83,5 % |
| La 3-monobromo-benzoyl-paratoluidine....   | R <sup>t</sup> 100 %  |
| La 6-monobromo-métaxyldine asymétrique.    | R <sup>t</sup> 87,8 % |

3° C'est donc avec les amides benzoïques que nous avons obtenu les meilleurs rendements ; aucun n'a été

inférieur à 80 %. La 6-bromo-benzoyl-métatoluidine et la 3-bromo-para-benzoyl-toluidine ont été obtenues avec un rendement de 100 %.

4° La 6-bromo-méta-benzoyl-toluidine et la 5-6-dibromo-o-benzoyl-toluidine ne sont pas signalées par les auteurs classiques.

5° Tous ces dérivés sont extrêmement peu solubles dans l'eau distillée à la température ordinaire.

Vu :

*Le Président de la thèse,*

A. LEULIER.

Vu :

*Le Doyen,*

J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 17 mars 1930.

*Le Recteur,*

*Président du Conseil de l'Université,*

JOSEPH GHEUSI.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] ALT. — Sur l'étude des quinoléines. (*Ann. Chem.*, 1889, t. CCLII, p. 318-321.)
- [2] BAUBIGNY et CHAVANNE. — Sur un nouveau procédé pour le dosage des corps halogénés dans les composés organiques. (*Bull. Soc. Chim.*, 1905 (I), p. 807.)  
— Cas du chlore. (*Bull. Soc. Chim.*, 1904 (I), p. 396.)
- [3] BEILSTEIN. — Handbuch.
- [4] BILLMANN et RIMBERT. — Etude sur l'acide hypobromeux. (*Bull. Soc. Chim.*, 1923, t. XXXIII.)
- [5] BODROUX. — Nouvelles méthodes de préparation des anilides. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1427-1429.)
- [6] BOGART, WIGINS et SINCLAIR. — (*Am. Chem. Soc.*, t. XXIX, p. 83.)
- [7] BRÜCKNER. — (*Ann. Chem.*, 1880, t. CCV, p. 130.)
- [8] CAZENEUVE et MOREL. — Résumé analytique du cours de Chimie organique. Baillière, Paris, 1922.
- [9] CHABLAY. — Application des métaux ammoniums. Nouvelle méthode de dosage des halogènes dans les composés organiques. (*Ann. de Chim.*, 1914, t. I, p. 510.)
- [10] CHATTAWAY et ORTON. — Chlortures et Bromures d'N substitués dérivés de l'ortho et de la para-acéto-toluidine. (*Chem. Soc.*, 1900, t. LXXVII, p. 789.)  
Sur les dérivés chlorés et bromés de l'o-, de la m- et de la para-nitro- $\alpha$ -acétalinide substitués à l'N. (*D. Ch. G.*, 1900, t. XXXIII, p. 3057.)
- [11] CLAUS et STAPELBERG. — Au sujet de la position de la substitution dans les dérivés benzéniques plusieurs fois substitués. (*Ann. Chem.*, 1893, t. CCLXXIV, p. 284-304.)
- [12] COHEN et J. MILLER. — L'influence de la substitution dans le noyau sur le taux d'oxydation de la chaîne latérale. Oxydation des dérivés halogénés du toluène. (*J. Ch. Soc., London*, 1904, t. LXXXV, p. 1622-1628.)

- [13] DENOVEL. — Contribution à l'étude de la bromuration de la novocaïne et de quelques alcaloïdes par le mélange hydracide-eau oxygénée. (*Thèse doct. pharm.*, Lyon, 1929.)
- [14] DINET. — Contribution à l'étude de l'halogénéation de quelques corps aromatiques, par le mélange hydracide-eau oxygénée. (*Thèse doct. pharm.*, Lyon, 1927.)
- [15] DREYFUSS. — Contribution à l'étude de quelques acides phénylarsiniques bromés. (*Thèse doct. Pharm.*, Lyon, 1929.)
- [16] FRIEDLAENDER, BRÜCKNER et DEUTSCH. — Sur les dérivés bromés et méta-xylés de l'indigo. (*Ann. Chem.*, 1912, t. CCCLXXXVIII, p. 23-49.)
- [17] K. FRIÈS. — Sur l'action du Br sur les amines aromatiques : produits de substitution et perbromures. (*Lieb. Ann. Ch.*, 1906, t. CCCXLIII, p. 1289.)
- [18] GASOPOULOS. — Sur l'acétylation de l'aniline et des toluidines dans la glycérine anhydre. (*D. Ch. G.*, 1926, t. LIX, p. 2287-2289.)
- [19] GENZ. — 1° Etude des dérivés des xylidines. (*D. Chem. G.*, 1869, t. II, p. 686.)  
2° Etude sur les dérivés des xylidines. (*D. Chem. G.*, 1870, t. III, p. 225.)
- [20] GUDEMAN. — (*Berichte D. Ch. G.*, 1888, t. XXI, p. 2553.)
- [21] HAFNER. — Action du Br sur la paratoluidine en présence de  $\text{SO}_4\text{H}^2$  concentré. (*D. Ch. G.*, 1889, t. XXII, p. 2902.)
- [22] HODGKINSON et LIMPACH. — Sur une méthode pour séparer les xylidines isomères du produit commercial. (*Chemisches Centralblatt*, 1889, t. II, p. 1113 ; *Proceeding Chem. Soc.*, 1889, t. XV, p. 202.)
- [23] HOFF (ERN.). — Transformation par déshydratation des nitrates d'amines en nitramines. (D'après *Bull. Soc. Chim.*, 1900, t. XXIV, p. 642 ; *Lieb. Ann. Ch.*, 1900, t. CCCXI, p. 99-116.)
- [24] HOFFMANN. — Séparation des xylidines du commerce. (*D. Ch. G.*, t. XVIII, p. 2664.)
- [25] JAILLARD. — Sur quelques dérivés toluidiques. (*C. R. Académie des Sciences*, 1865, t. LX, p. 1096-1100.)
- [26] JUST. — Sur quelques nouveaux chlorures d'imides et sur le produit de leur condensation avec les acides. (*D. Ch. G.*, 1886, t. XIX, p. 979-984.)

- [27] LEILMANN et CLOTZ. — Sur l'étude des dichlorotoluènes et des acides dichlorobenzoïques. (*Ann. Chem.*, 1887, t. CCXXXI, p. 317.)
- [28] A. LEULIER. Contribution à l'étude de quelques emplois chimiques de l'eau oxygénée. (*Thèse Pharm. sup.*, Lyon, 1923.)
- Sur quelques dérivés chlorés et bromés obtenus à l'aide du mélange des hydracides correspondants et de l'eau oxygénée. (*Bull. Soc. Chim.*, 1924, t. XXXV, p. 1325.)
  - La bromuration du paranitrophénol. (*Bull. Soc. Chim.*, 1926, t. XXXIX, p. 29.)
- A. LEULIER et PINET. — Chloruration et bromuration des acides oxybenzoïques à l'aide du mélange hydracide et eau oxygénée. (*Bull. Soc. Chim.* (4), 1927, t. XXXXI, p. 1362.)
- A. LEULIER et DINET. — Bromuration de l'acide p-aminobenzoïque et de ses éthers éthylique et butylique. (*J. Ph. Ch.*, 8<sup>e</sup> série, t. VIII, n° 2, p. 57, 1927.)
- A. LEULIER, L. VELLUZ et H. GRIFFON. — Sur le microdosage du potassium dans les milieux biologiques. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, t. X, n° 9, p. 1238-47.)
- A. LEULIER et Y. DREYFUSS. — Sur le dosage de l'As dans quelques acides phénylarsiniques. (*J. Ph. Ch.*, 1929, 8<sup>e</sup> s., t. X, p. 446.)
- A. LEULIER. — Précis de Pharmacie chimique de Crolas-Moreau-Leulier. (Maloine, 1929.)
- [29] A.-L. LUMIÈRE et H. BARBIER. — Acétylation en solution aqueuse. (*Bull. Soc. Chim.*, 1905, t. XXXIII, p. 783-787.)
- [30] MEYER. — *Monatshefte für Chemie*, 1915, t. XXXVI, p. 723.)
- [31] MOREL. — Précis de technique chimique. (O. Doin et fils, 1909.)
- [32] NICLOUX. — La microanalyse quantitative. (*Bull. Soc. Chim.*, 1924, t. XXXV, p. 1041-1067.)
- [33] NIEMENTOWSKI. Sur la combinaison des anhydrides. (*D. ch. G.*, 1892, t. XXV, p. 860-872.)
- [34] NICOLLET. — L'existence et les réactions d'un halogène positif fixé dans les composés aromatiques. (*Ann. Ch. Soc.*, 1921, t. XXXXIII, p. 281-284-9.)

- [35] NOELTING. — Sur l'équivalence des positions 2 et 6 dans le noyau benzénique. (*D. ch. G.*, 1904, t. XXXV, p. 1015-28.)
- [36] NOELTING, BRAUN et THESMAR. — Sur les dérivés nitrés et bromés des xylidines. (*D. Chem. G.*, 1901, t. XXXIV, p. 2242-2253.)
- [37] NOELTING et FOREL. — (*D. G. Ch. G.*, t. XVIII, p. 2677.)
- [38] NOELTING, WITT et FOREL. — (*D. Ch. G.*, t. XVIII, p. 2664.)
- [39] NEVILE et WINTHER. — Sur la constitution du produit obtenu sous l'influence du Br et de l'NO<sup>3</sup>H sur les amides aromatiques et des 6-dibromo-m-toluidine. (*D. Chem. G.*, 1880, t. XIII, p. 962-975.)
- [40] OLIVIER. — Sur l'introduction de 2 atomes de Br dans l'acéto-m-toluidine. (*Rech. Tr. ch. P. B.*, 1925, t. XXXIV, p. 1109, d'après *Bull. Soc. Chim.*)
- [41] PAWLESWKY. — Sur l'acétylation des amines aromatiques. (*D. Chem. G.*, 1902, t. XXXV, p. 110-113.)
- [42] PINET. — Sur une nouvelle méthode de chloruration et de bromuration des acides oxybenzoïques. Préparation de quelques dérivés halogénés, à l'aide du mélange hydracide-eau oxygénée. (*Thèse doct. pharm.*, Lyon, 1927.)
- [43] M<sup>re</sup> RESSI et A. ORTODOCSU. — L'existence et les réactions d'un halogène positif fixé dans les composés aromatiques. (*Ann. Chem. Soc.*, 1921, t. XLIII, p. 2081-84.)
- [44] REVERDIN et CRÉPIEU. — Sur la chloruration de la m-acétotoluidine. (*Bull. Soc. Chim.*, 1900, t. XXIII, p. 836-838.)
- [45] SAKELLARIOS. — Sur l'acétylation de l'aniline dans la glycérine anhydre. (*D. Chem. G.*, 1927, t. LX, p. 218-219.)
- [46] SISLEY. — (*Bull. Soc. Chim.*, 1889, t. XXI, p. 708.)
- [47] SISLEY et DAVID. — Le dosage de l'N par le procédé Kjeldahl appliqué à l'analyse des matières colorantes et des produits intermédiaires. (*Bull. Soc. Chim.*, 1929, t. XXXV, p. 312-324-3.)
- [48] SUDOBOROUGH. — (*Chem. Soc.*, 1901, t. LXXIX, p. 533.)
- [49] O. WALLACH. — Sur l'action du PCI<sup>5</sup> sur les amides. (*Ann. Chem.*, 1882, t. CCXIV, p. 217.)

- [50] WHEELER et JOHNSON. — Action des iodures alcooliques et des amines sur les éthers acyldithiocarboniques; sur les éthers benzoyl-iminothiocarboniques; les benzoylpseudourées aliphatiques et les benzoylurées. (*Ann. Journ.*, 1900, t. XXIV, p. 189-221, d'après *Bull. Soc. Chim.*, 1900, t. XXIV, p. 964.)
- [51] C. WILLEGERODT et F. SCHMIERER. — Sur les combinaisons iodoso-iodyle et iodium des iodoxylois. (*D. Chem. G.*, 1905, t. XXXVIII, p. 1473.)
- [52] Th. M. WILSMORE. — Cétène. (*Chem. Soc.* 91, p. 1938-42.)
- [54] WROBLENSKY. — 1° (*Lieb. Ann.*, 1873, t. CLXVIII, p. 153.  
2° Sur la constitution des dérivés du benzène. (*Ann. Chem.* 1878, t. CLXXXII, p. 215.)
- [55] WURTZ. — Dictionnaire de Chimie pure et appliquée et 2<sup>me</sup> supplément.
-



## • TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION .....                                                           | 7   |
| PRÉLIMINAIRES .....                                                          | 13  |
| CHAPITRE PREMIER. — Préparations générales des com-<br>posés .....           | 19  |
| CHAPITRE II. — Identifications des composés obtenus..                        | 25  |
| CHAPITRE III. — Des toluidines.....                                          | 35  |
| CHAPITRE IV. — Halogénéation de la métaxylydine.....                         | 99  |
| CHAPITRE V. — Etude de la solubilité dans l'eau des<br>composés obtenus..... | 111 |
| CONCLUSIONS .....                                                            | 117 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                          | 119 |

---

